



Facultad de Ciencias
Departamento de Química Orgánica

**FUNCIONES DE AZUFRE COORDINANTES EN
REACCIONES CATALIZADAS POR METALES DE
TRANSICIÓN: FUNCIONALIZACIÓN C-H Y
SILILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS**

JOSE ANTONIO ROMERO REVILLA

Director: Dr. Juan Carlos Carretero González
Catedrático (UAM)

Co-directores: Dra. M^a Ángeles Fernández Ibáñez
Ayudante Doctor (UAM)
Dr. Pablo Mauleón Pérez
Contratado Ramón y Cajal (UAM)

Madrid, 2015

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. Juan Carlos Carretero González, y la co-dirección de la Dra. M^a Ángeles Fernández Ibáñez (Parte I) y el Dr. Pablo Mauleón Pérez (Parte II).

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN, CTQ2009-07791), del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, CTQ2012-35790) y de la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid (programa AVANCAT, S2009/PPQ-1634). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral (FPI) del Ministerio de Ciencia e Innovación (2010-2014; BES-2010-029899).

ABREVIATURAS EMPLEADAS

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for Authors J. Org. Chem.* **2007**, 72, 13A.

ACN:	Acetonitrilo
Ad:	Adamantilo
AL:	Ácido de Lewis
Ar:	Aromático
Binap:	2,3'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn:	Bencilo
Boc:	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BQ	Benzoquinona
Cat:	Catalizador
Cbz:	Carbobenciloxi
Cp:	Ciclopentadienilo
Cy:	Ciclohexilo
DCE	Dicloroetano
DCM:	Diclorometano
DIPEA:	Diisopropiletilamina
DMAP:	4-Dimetilaminopiridina
DMF:	Dimetilformamida
DME:	1,2-Dimetoxietano
DMSO:	Dimetil sulfóxido
E ⁺ :	Electrófilo
ee:	Exceso enantiomérico
Equiv.:	Equivalente(s)
ESI:	Electrospray
Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMDS:	Hexametildisilazano
HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
IE:	Impacto electrónico
L [*] :	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
Ms:	Mesilo
MS:	Tamiz molecular
Naft. :	Naftilo
noe:	Efecto nuclear Overhauser
n.d. :	No determinado
Nu ⁻ :	Nucleófilo

Py:	Piridina
Quin	Quinolina
r.d. :	Relación diastereomérica
r.r:	Relación regioisomérica
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
t.a.:	Temperatura ambiente
TBDMS:	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
^t Bu:	<i>tert</i> -butil
TBAF:	Fluoruro de tetrabutilamonio
TFA:	Ácido trifluoroacético
THF:	Tetrahidrofurano
TMEDA:	<i>N,N,N',N'</i> -Tetrametiletilendiamina
TMS:	Trimetilsililo
Tol:	Tolilo
Tos	Tosilo
Ts:	<i>p</i> -Toluensulfonilo
Vol:	volumen

ÍNDICE

PREFACIO: ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL	1
<hr/>	
PARTE I: REACCIONES DE FUNCIONALIZACIÓN C(sp²)-H Y C(sp³)-H CATALIZADAS POR PALADIO DIRIGIDAS POR FUNCIONES DE AZUFRE COORDINANTES	
<hr/>	
1. INTRODUCCIÓN: GRUPOS DIRECTORES EN REACCIONES DE FUNCIONALIZACIÓN C-H	
1.1. Funcionalización directa del enlace C-H	11
1.2. Grupos directores fácilmente eliminables en reacciones de funcionalización C-H	14
1.3. Antecedentes de nuestro grupo de investigación	23
1.4. Objetivos de esta Tesis Doctoral en el ámbito de la funcionalización C-H	31
2. REACCIÓN DE ALQUILACIÓN Y ARILACIÓN DE ENLACES C(sp²)-H CON REACTIVOS DE BORO CATALIZADA POR PALADIO	
2.1. Antecedentes: funcionalización C-H en derivados de boro catalizada por paladio	35
2.2. Objetivos	42
2.3. Funcionalización C-H con reactivos de boro dirigida por el grupo 2-piridilsulfinilo	43
2.3.1. Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción	43
2.3.2. Alcance estructural	59
2.4. Eliminación del grupo 2-piridilsulfinilo	64
2.5. Interpretación mecanística	64
2.6. Conclusiones	70

3. REACCIÓN DE γ-ARILACIÓN C(sp³)-H DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS CATALIZADA POR PALADIO	
3.1. Antecedentes: funcionalización directa C-H de aminoácidos catalizados por paladio	77
3.1.1. Importancia de los aminoácidos no proteínogénicos	77
3.1.2. Reacciones de funcionalización directa C-H en aminoácidos	79
3.2. Objetivos	93
3.3. Reacción de γ-arilación de aminoácidos controlada por el grupo 2-piridilsulfonilo	94
3.3.1. Síntesis de los aminoácidos de partida	94
3.3.2. Arilación C-H catalizada por paladio de <i>N</i> -(2-piridilsulfonil) aminoácidos: Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción	97
3.4. Alcance estructural	106
3.4.1. Versatilidad en el aminoácido	106
3.4.2. Versatilidad en el yodoareno	111
3.4.3. Extensión de la reacción de γ -arilación a dipéptidos	111
3.5. Desprotección del grupo 2-piridilsulfonilo	113
3.6. Estudios mecanísticos	115
3.7. Conclusiones	119

PARTE II: HIDROSILILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES E INTERNOS CATALIZADA POR COBRE DIRIGIDA POR FUNCIONES DE AZUFRE

4. INTRODUCCIÓN: HIDROSILILACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR METALES DE TRANSICIÓN	
4.1. Precedentes generales e importancia de los derivados de los vinilsilano en química orgánica	127

4.2. Hidroborilación de alquinos catalizada por cobre	132
4.2.1. Precedentes bibliográficos	132
4.2.2. Antecedentes de nuestro grupo investigador	140
4.3. Hidrosililación de alquinos catalizada por cobre	143
4.4. Objetivos	148
 5. HIDROSILILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS CATALIZADA POR COBRE(I) DIRIGIDA POR EL GRUPO 2-PIRIDILSULFONILO	
 5.1. Reacción de β-sililación de alquinos catalizada por cobre	153
5.1.1. Planteamiento y síntesis de los sustratos de partida	153
5.1.2. Optimización de la reacción de β -sililación de alquinos	155
5.1.2.1. Evaluación del efecto director del grupo funcional en posición propargílica	155
5.1.2.2. Influencia de aditivos y disolvente en la hidrosililación del sustrato modelo	157
5.1.2.3. Estudio de la generalidad de la reacción de hidrosililación en alquinos terminales e internos	161
5.1.3. Alcance estructural de la reacción de β -sililación de alquinos terminales e internos	163
 5.2. Reacción de α-sililación de alquinos catalizada por cobre	166
5.2.1. Propuesta de trabajo	166
5.2.2. Estudios preliminares de la reacción de isomerización propargil/alenil sulfona	170
5.2.3. Alcance estructural de la reacción de α -sililación de alquinos internos y terminales	176
5.2.4. Experimentos de marcaje isotópico	180
 5.3. Reacción de sustitución alílica catalizada por cobre de los productos de hidrosililación	182
5.3.1. Sustitución alílica catalizada por cobre con reactivos de Grignard	182

5.3.2. Desarrollo de un proceso “one pot” para la obtención de vinilsilanos di- y trisustituidos	183
5.3.3. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de β -sililación	185
5.3.4. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de α -sililación	186
5.4. Conclusiones	189

PARTE III: PARTE EXPERIMENTAL: CAPÍTULO 6

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 MATERIALES Y MÉTODOS	199
6.1.1- Técnicas generales	199
6.1.2- Disolventes y reactivos	200
6.2. REACCIÓN DE FUNCIONALIZACIÓN C-H DE ARIL 2-PIRIDIL SULFÓXIDOS CON ORGANOBORANOS CATALIZADA POR PALADIO.	201
6.2.1. Procedimiento general para la síntesis de aril 2-piridil tioéteres	201
6.2.2. Procedimiento general para la síntesis de aril 2-piridil sulfóxidos	204
6.2.3. Procedimiento general para la síntesis de los ésteres borónicos	208
6.2.4. Procedimiento general para la reacción de funcionalización C-H catalizada por paladio	210
6.2.5. Procedimiento general para la eliminación del grupo director 2-piridilsulfinilo	217
6.3. ESTUDIOS MECANÍSTICOS	218
6.3.1. Procedimiento para la síntesis paladaciclo	218
6.3.2. Reacción paladaciclo (7) con ácidos borónicos	219
6.3.3. Estudio de competencia intramolecular	219

6.3.4. Efectos isotópico cinético intramolecular	219
6.4. SÍNTESIS DE LOS CLORUROS DE 2-TIOPIRIDINA Y 2-PIRIDILSULFONILO	222
6.5. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDO PROTEGIDO CON EL GRUPO <i>N</i>-(2-PIRIDILSULFONILO)	223
6.5.1. Procedimiento general para la síntesis de los aminoácidos protegidos con el grupo <i>N</i> -(2-piridilsulfonilo)	224
6.5.2. Procedimiento general para la síntesis de otras sulfonamidas derivadas del L-valina	229
6.5.3. Procedimiento de síntesis del <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo	230
6.6. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE γ-ARILACIÓN CATALIZADA POR PALADIO DE LOS DERIVADOS DE <i>N</i>-(2-PIRIDILSULFONIL) AMINOÉSTER	231
6.6.1. Productos de monoarilación	231
6.6.2. Productos diarilados por el 4-yodotolueno	234
6.6.3. Reacción de γ -arilación con distintos yodoarenos	236
6.7. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE LOS DIPÉPTIDOS	240
6.8. PROCEDIMIENTO GENERAL DE γ-ARILACIÓN DE DIPÉPTIDOS.	242
6.9. PROCEDIMIENTO PARA LA ELIMINACIÓN DEL GRUPO DIRECTOR 2-PIRIDILSULFONILO	244
6.10. SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DEL PALADACICLO BIMETÁLICO	245
6.10.1 Síntesis del paladaciclo bimetálico $C_{24}H_{32}N_4O_8Pd_2S_2$	245
6.10.2. Reactividad del paladaciclo bimetálico $C_{24}H_{32}N_4O_8Pd_2S_2$	245
6.11. SÍNTESIS DE ALQUINOS PORTADORES DE DISTINTOS GRUPOS FUNCIONALES EN POSICIÓN PROPARGÍLICA	247
6.12. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE ALQUINOS CON EL GRUPO DIRECTOR <i>N</i>-2-PIRIDILSULFONILO	251
6.12.1. Alquinos internos	251
6.12.2. Alquinos terminales	260

6.13. PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA REACCIÓN DE HIDROSILILACIÓN EN ALQUINOS CON DIFERENTES GRUPOS DIRECTORES	262
6.14. PROCEDIMIENTO GENERAL DE REACCIÓN DE β-SILILACIÓN DE ALQUINOS INTERNOS Y TERMINALES CON EL GRUPO DIRECTOR <i>N</i>-2-PIRIDILSULFONILO	266
6.14.1. Alquinos internos	270
6.14.2. Alquinos terminales	270
6.15. SÍNTESIS DE 2-(HEXA-1,2-DIEN-3-ILSULFONIL)PIRIDINA	272
6.16. PROCEDIMIENTO GENERAL DE REACCIÓN α-SILILACIÓN DE ALQUINOS INTERNOS Y TERMINALES CON EL GRUPO DIRECTOR <i>N</i>-2-PIRIDILSULFONILO	273
6.17. ESTUDIOS DE MARCAJE ISOTÓPICO	279
6.17.1. Reacción de hidrosililación en la 2-(1,2-Hexadien-1-ilsulfonil)piridina con MeOD	280
6.17.2. Reacción de hidrosililación en la 2-(2-Hexin-1-ilsulfonil)piridina con MeOD	280
6.18. PROCEDIMIENTO GENERAL DE SUSTITUCIÓN ALÍLICA CATALIZADA POR COBRE CON REACTIVOS DE GRIGNARD	281
6.18.1. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de β -sililación	281
6.18.2. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de α -sililación	281
ANEXO I : PUBLICACIONES	295

El CD-ROM adjunto contiene:

ANEXO: DATOS CRISTALOGRAFICOS

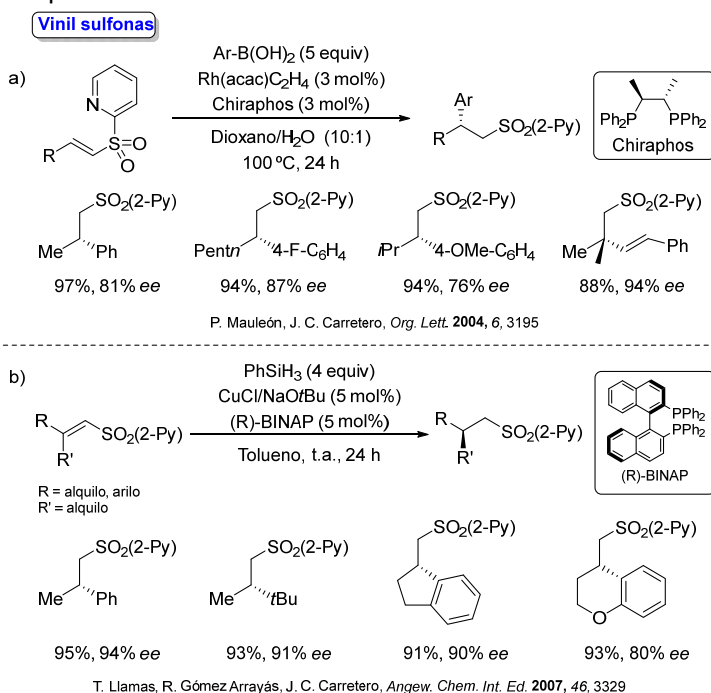
ANEXO: ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN Y CARBONO

PREFACIO: ESTRUCTURA DE LA TESIS DOCTORAL

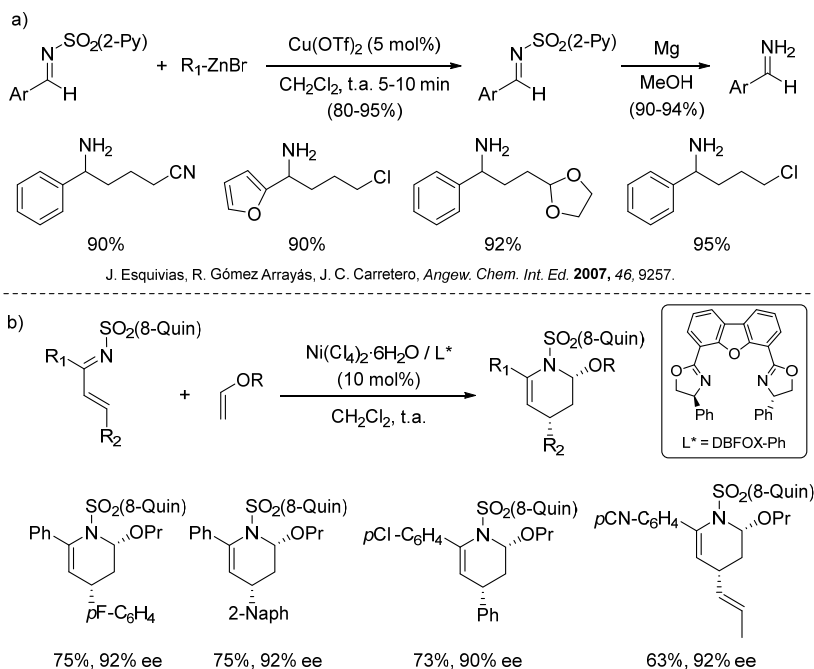
PREFACIO: ESTRUCTURA GENERAL DE LA TESIS DOCTORAL

La catálisis por metales de transición y el consecuente desarrollo de métodos más eficientes y selectivos se encuentra en la vanguardia de la síntesis orgánica actual. Durante los últimos años el grupo investigador del Prof. Juan Carlos Carretero se ha centrado en el desarrollo de nueva metodología sintética en catálisis metálica que contribuyera a resolver algunas de las limitaciones estructurales existentes, con particular atención a la resolución de problemas sintéticos existentes en reacciones de formación de enlaces C-C, C-X y funcionalización directa C-H, así como en procesos de catálisis asimétrica. En este contexto, este grupo investigador inició en el año 2004 una línea de investigación orientada a explorar el potencial sintético de grupos heteroarilsulfonilo (especialmente el grupo 2-piridilsulfonilo) como auxiliares coordinantes temporales en reacciones catalizadas por metales de transición. Este tipo de aproximación tiene un efecto dual: a) aumenta la reactividad del proceso y facilita la aproximación de las especies reactivas debido a la coordinación del catalizador metálico al nitrógeno del grupo 2-piridilsulfonilo; b) la eliminación final del auxiliar coordinante de azufre se lleva a cabo fácilmente mediante eliminación reductora del grupo sulfonilo.

Esta estrategia se aplicó inicialmente para promover la adición nucleófila a vinil sulfonas y, posteriormente, a la activación de reacciones de adición y cicloadición de *N*-sulfoniliminas. Algunos ejemplos significativos se indican en el siguiente esquema.

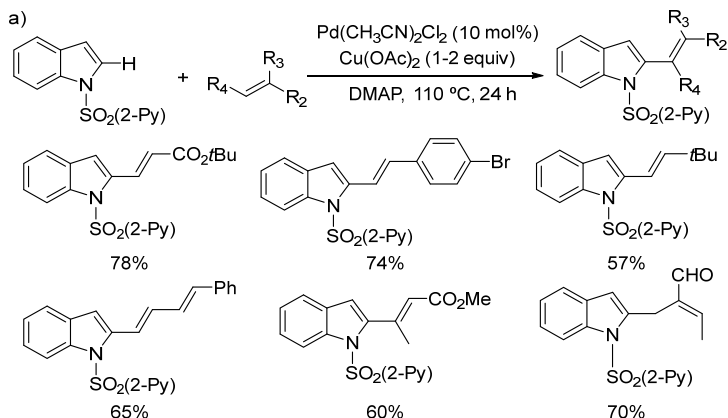


N-sulfoniliminas



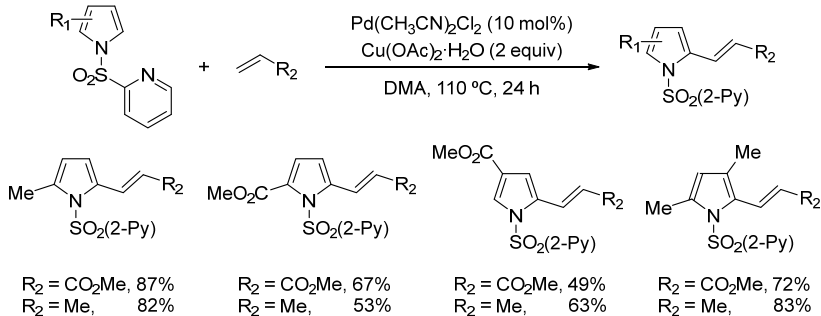
A partir de 2009 nuestro grupo comenzó a extender el uso de este tipo de grupos directores de azufre a reacciones de funcionalización directa Csp²-H, tales como la reacción de orto alquienilación de indoles, pirroles, anilinas, bencilaminas y carbazoles catalizada por paladio, observándose en todos los casos una gran generalidad estructural y tolerancia funcional. Algunos ejemplos representativos se recogen a continuación.

Indoles



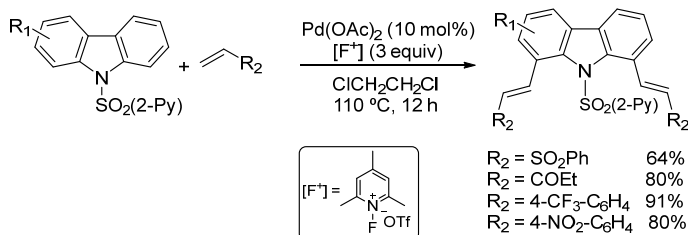
A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511.

Pirroles



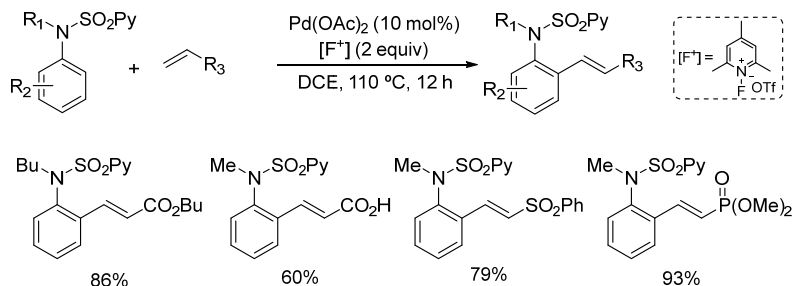
A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676.

Carbazoles



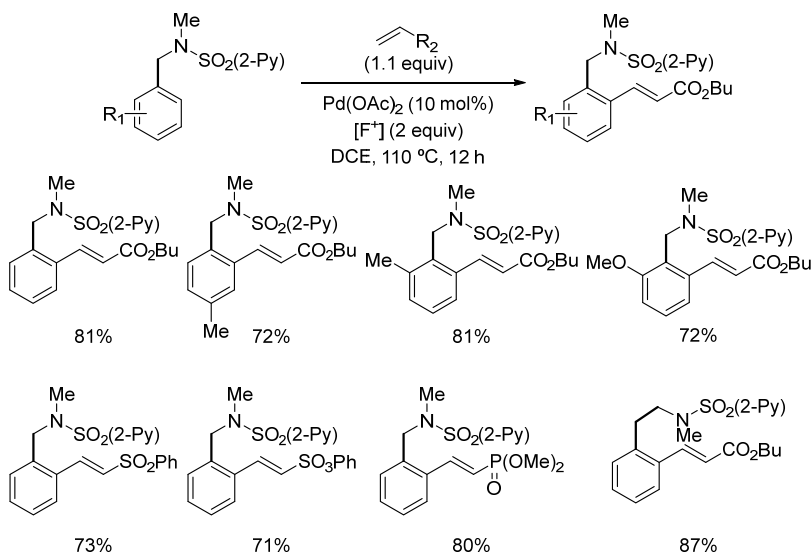
B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org Lett.* **2013**, *15*, 1120.

Anilinas



A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

Bencilaminas y derivados



A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

A. García-Rubia, E. Laga, C. Cativiela, E. P. Urriolabeitia, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 3321

Siguiendo esta trayectoria, en la presente Tesis Doctoral se amplía el estudio del potencial sintético de estos grupos directores de azufre a otros procesos novedosos, para los que apenas existían precedentes bibliográficos (o no existían en absoluto), con especial énfasis en nuevas reacciones de activación C-H catalizadas por paladio (Parte I de esta Tesis Doctoral) y reacciones de hidrosililación regioselectiva de alquinos catalizadas por cobre (Parte II de esta Tesis Doctoral).

Como planteamiento global, la estructura general de la tesis es la siguiente:

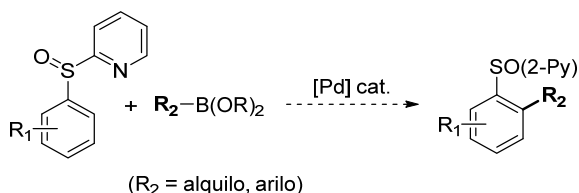
Parte I: Reacciones de funcionalización C(sp²)-H y C(sp³)-H catalizadas por paladio dirigidas por funciones de azufre coordinantes

Capítulo 1: Introducción: grupos directores en reacciones de funcionalización C-H

Este capítulo recoge los precedentes bibliográficos más significativos sobre la utilización de auxiliares coordinantes (y fácilmente eliminables) en reacciones de activación C-H, así como los precedentes de nuestro grupo investigador.

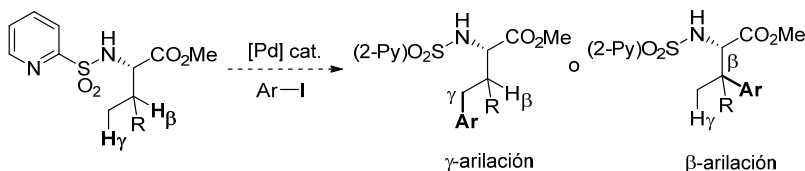
Capítulo 2: Reacción de alquilación y arilación de enlaces C(sp²)-H con reactivos de boro catalizada por paladio.

En este capítulo se describen con detalle los resultados obtenidos en la reacción de *orto*-alquilación y *orto*-arilación directa C(sp²)-H de derivados aromáticos catalizada por paladio y dirigida por funciones coordinantes de azufre.



Capítulo 3: Reacción de γ -arilación C(sp³)-H de derivados de aminoácidos catalizada por paladio

En este capítulo se aborda el reto de extender esta estrategia a procesos de funcionalización C(sp³)-H; concretamente la arilación remota catalizada por paladio de aminoácidos portadores del grupo director 2-piridilsulfonilo, así como su extensión a la funcionalización de dipéptidos.



Esta primera parte de la Tesis Doctoral ha sido codirigida por la Dra. M^a Ángeles Fernández Ibáñez (Ayudante Doctor).

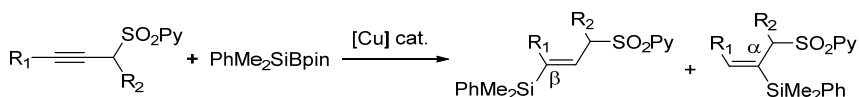
Parte II: Hidrosililación regioselectiva de alquinos terminales e internos catalizada por cobre dirigida por funciones de azufre.

Capítulo 4: Introducción: hidrosililación de alquinos catalizada por metales de transición

Este capítulo recoge los precedentes bibliográficos más relevantes sobre las reacciones de funcionalización regioselectiva de alquinos catalizadas por metales de transición, con especial énfasis en las reacciones de borilación y hidrosililación catalizadas por cobre. También se describen los precedentes inmediatos de nuestro grupo sobre la reacción de borilación de alquinos funcionalizados en la posición propargílica.

Capítulo 5: Hidrosililación regioselectiva de alquinos catalizada por cobre dirigida por el grupo 2-piridilsulfonilo.

En este capítulo se presentan detalladamente los resultados obtenidos en la reacción de hidrosililación de alquinos portadores del grupo director 2-piridilsulfonilo en posición propargílica, así como el control regiodivergente de la hidrosililación hacia la posición α o β . Igualmente se describe la sustitución alílica del grupo sulfonilo en los vinilsilanos funcionalizados obtenidos.



Esta segunda parte de la Tesis Doctoral ha sido co-dirigida por el Dr. Pablo Mauleón Pérez (Contratado Ramón y Cajal).

Parte III: Parte experimental. Capítulo 6

En este último capítulo se recopilan los procedimientos experimentales desarrollados y los datos de caracterización estructural de todos los productos obtenidos

PARTE I

REACCIONES DE FUNCIONALIZACIÓN C(sp²)-H Y C(sp³)-H CATALIZADAS POR PALADIO DIRIGIDAS POR FUNCIONES DE AZUFRE COORDINANTES

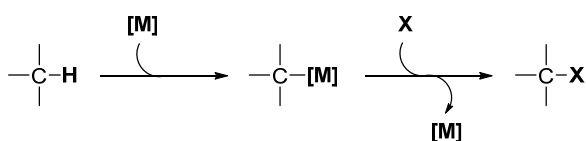
CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN: GRUPOS DIRECTORES EN REACCIONES DE FUNCIONALIZACIÓN C-H

1.1. FUNCIONALIZACIÓN DIRECTA DEL ENLACE C-H

La activación directa del enlace C-H constituye hoy en día una de las estrategias más atractivas para la obtención de compuestos orgánicos de forma eficiente ya que emplea sustratos de partida que no requieren una funcionalización previa.¹ Esta estrategia se traduce en una disminución en el número de etapas sintéticas con la consiguiente reducción en costes y tiempo, así como una menor formación de residuos químicos.

El enlace C-H es el enlace más común en moléculas orgánicas. Sin embargo, este enlace muestra poca reactividad ya que posee valores de pK_a (superiores a 35) y energías de disociación (375-450 KJ/mol) muy elevados. En general, la activación del enlace C-H se lleva a cabo mediante el uso de metales de transición (M). Así, la inserción del M en el enlace C-H proporciona la especie reactiva intermedia C-M, cuya reacción con una amplia variedad de compuestos permite la funcionalización del enlace C-H (Esquema 1.1).

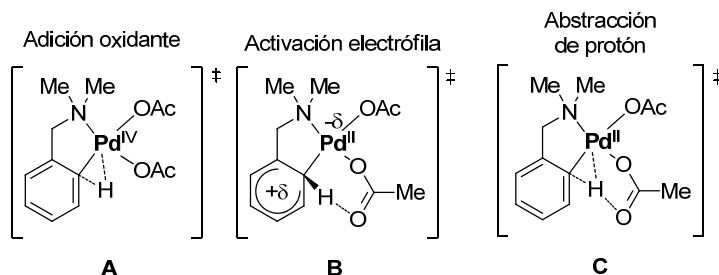


Esquema 1.1

Aunque existen varios mecanismos propuestos para la etapa de activación del enlace C-H, los tres más frecuentemente citados son los siguientes: a) adición oxidante (AO) del M sobre el enlace C-H, b) activación electrófila (AE) aromática donde el metal se coordina al sistema π del areno para dar lugar a especies tipo Wheland y c) abstracción de protón concertada (APC) (Esquema 1.2).²

¹ Artículos de revisión sobre activación C-H: a) B. A. Arndtsen, R. G. Bergman, T. A. Mobley, T. H. Peterson, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154. b) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67; c) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391. d) D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174; e) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. f) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. g) I. A. I. Mkhalid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890. h) L. McMurray, F. O'Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885. i) J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740. j) S.-Y. Zhang, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1937. k) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chemical Society Reviews* **2011**, *40*, 1976. l) M. P. Doyle, K. I. Goldberg, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 777. m) J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Chemical Science* **2013**, *4*, 4092. n) Y. Li, Y. Wu, G.-S. Li, X.-S. Wang, *Advanced Synthesis & Catalysis* **2014**, *356*, 1412. o) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.*, **2014**, *47*, 281. p) S. Tang, K. Liu, C. Liu, A. Lei, *Chemical Society Reviews* **2015**, *44*, 1070.

² Revisiones bibliográficas sobre el mecanismo de la activación del enlace C-H: a) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879; b) V. Ritleng, C. Sirlin, M. Pfeffer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731. c) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507. d) G. Dyker, *Handbook of C-H Transformations. Applications in Organic Synthesis*, Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. e) M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.*



Esquema 1.2

Desde el primer ejemplo de ciclometalación descrito a principios de los años 60,³ la funcionalización directa del enlace C–H se ha convertido en una de las estrategias más importantes para la obtención de moléculas complejas en química orgánica. Se han desarrollado numerosas metodologías empleando diversos metales de transición entre los que destacan el Ru,⁴ Rh,⁵ Ir⁶ y Pd, siendo este último el más extensamente estudiado. Es interesante destacar la gran variedad de sustituyentes y grupos funcionales que pueden introducirse en el enlace C–H, como grupos arilo, alquilo, halógenos, aminas, alcoholes, carbonilos, derivados de ácido carboxílico, especies de boro, etc.

Empleando esta estrategia es posible activar enlaces C–H con distinta hibridación en el carbono. Sin embargo, en comparación con la activación de enlaces C(sp²)–H, la activación de enlaces C(sp³)–H es todavía hoy en día un gran desafío debido a su menor reactividad y constituye una de las áreas de

2005, 105, 2471. f) S. Sakaki, *Top. Organomet. Chem.* **2005**, 12, 31. g) Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820. h) D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 749.

³ a) J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1544. b) A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3272.

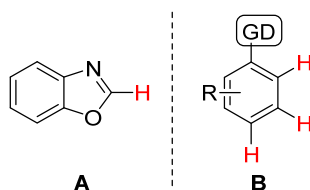
⁴ Para ejemplos donde la especie catalítica es Ru(0), véase: a) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1527. b) F. Kakiuchi, Y. Tanaka, T. Sato, N. Chatani, S. Murai, *Chem. Lett.* **1995**, 679. c) C.-H. Jun, D.-C. Hwang, S.-J. Na, *Chem. Commun.* **1998**, 1405. d) F. Kakiuchi, T. Uetsuhara, Y. Tanaka, N. Chatani, S. Murai, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 182, 511. e) F. Kakiuchi, S. Murai, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 826. f) F. Kakiuchi, N. Chatani, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1077. g) F. Kakiuchi, N. Chatani, *In Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry*, C. Bruneau, P. Dixneuf, Eds.; Springer: Heidelberg, Germany, **2004**, 11, 45. h) F. Kakiuchi, N. Chatani *In Ruthenium in Organic Synthesis*; S.-I. Murahashi, Ed.; Wiley: Weinheim, Germany, **2005**, 219. i) F. Kakiuchi, T. Kochi, *Synthesis* **2008**, 3013. Para ejemplos donde la especie catalítica es Ru(II), véase: j) L. Ackermann, R. Vicente, A. R. Kapdi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9792. k) L. Ackermann, R. Vicente, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 211. l) L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4866. m) L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1315. n) N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8070.

⁵ a) K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169. b) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861. c) J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1013. d) D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624. e) J. Bouffard, K. Itami, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 231. f) P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5879.

⁶ a) B. DeBoef, S. J. Pastine, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6556; b) K. Tsuchikama, M. Kasagawa, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1821. c) E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Nature* **2012**, 483, 70.

investigación más activas en la síntesis orgánica actual.^{7,8} Esta menor reactividad se debe en gran medida a la bajísima acidez del enlace C(sp³)-H y a la ausencia de orbitales p que puedan interaccionar con el metal de transición.

Una de las dificultades intrínsecas de la funcionalización C-H radica en el control de la regioselectividad. Es decir, como controlar selectivamente la funcionalización de un enlace C-H determinado cuando otros enlaces C-H están presentes en la molécula. En este contexto existen dos aproximaciones muy utilizadas para controlar la selectividad: a) el empleo de moléculas con enlaces C-H con diferente reactividad ⁹ y b) el uso de grupos funcionales o grupos directores capaces de coordinarse con el metal de transición y aproximarlos a un enlace C-H específico (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

En los últimos años se han dedicado una gran atención al desarrollo de grupos directores eficaces para la funcionalización C-H catalizada por metales. En general, estos grupos directores presentan en su estructura un heteroátomo capaz de coordinarse con el metal de transición. Esta preasociación del sustrato a la especie metálica reactiva permite convertir un proceso intermolecular en pseudointramolecular, generalmente con formación de un metalociclo de cinco o seis miembros,¹⁰ lo que se traduce en una importante aceleración del proceso, generalmente además con una elevada regioselectividad (Esquema 1.4). En arenos y heteroarenos la activación del C-H se suele producir en la posición *orto* con respecto al grupo director. Sin embargo, recientemente también se ha descrito la funcionalización en posición meta empleando grupos directores que portan una función nitrilo coordinante que apunta a la posición meta del areno.¹¹

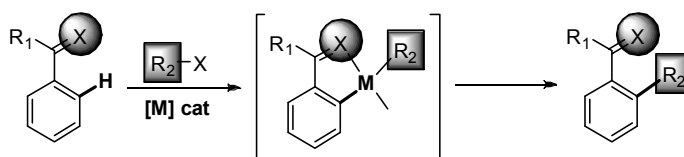
⁷ Para revisiones bibliográficas sobre activación del enlace C(sp²)-H, véase: D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174.

⁸ Para revisiones bibliográficas sobre activación del enlace C(sp³)-H, véase: a) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654. b) M. Wasa, K. M. Engle and J.-Q. Yu, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 605. c) H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 191

⁹ N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 10236.

¹⁰ J. Dupont, M. Pfeffer, *Palladacycles*, ed. Willey-VCH, Weinheim, **2008**

¹¹ a) R.-Y. Tang, G. Li, J.-Q. Yu, *Nature* **2014**, 507, 215. b) G. Yang, P. Lindovska, D. Zhu, J. Kim, P. Wang, R.-Y. Tang, M. Movassaghi, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10807. c) Y. Deng, J.-Q. Yu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 888.



Esquema 1.4

Estos grupos directores pueden ser divididos en dos categorías: a) grupos directores “innatos”, es decir grupos funcionales no derivatizados como pueden ser ácidos carboxílicos, grupo carbonilo, aminas, etc y b) grupos directores derivatizados.^{9,12} En ambos casos la necesaria presencia de un grupo funcional director compromete las posibles aplicaciones sintéticas de los productos obtenidos. Para superar esta limitación se han desarrollado una variedad de grupos directores que, además de proporcionar una elevada reactividad y selectividad, son fácilmente eliminables en los productos finales tras el proceso de funcionalización del enlace C–H.¹³

1.2. GRUPOS DIRECTORES FÁCILMENTE ELIMINABLES EN REACCIONES DE FUNCIONALIZACIÓN C–H

A continuación se describen los ejemplos más destacados de grupos directores fácilmente eliminables empleados en la funcionalización C–H.

En el año 2009 Daugulis describió la utilización del grupo carboxilo como grupo director en la reacción de *orto*-arilación de ácidos benzoicos (Esquema 1.5).¹⁴ El acoplamiento con yoduros arílicos se logró empleando Pd(OAc)₂ como catalizador y utilizando cantidades estequiométricas de acetato de plata, transcurriendo la reacción presumiblemente a través de un ciclo catalítico Pd^{II}/Pd^{IV}. La reacción tolera ácidos benzoicos con diferente naturaleza electrónica, así como la función cloro y bromo. Cabe destacar que en esta reacción el empleo de ligandos tipo fosfina permite el acoplamiento de los ácidos benzoicos con cloroarenos. Finalmente, la eliminación del grupo director se efectuó siguiendo el protocolo descrito por Goossen y col.,¹⁵ que implica una descarboxilación promovida por Cu₂O/quinolina en NMP.

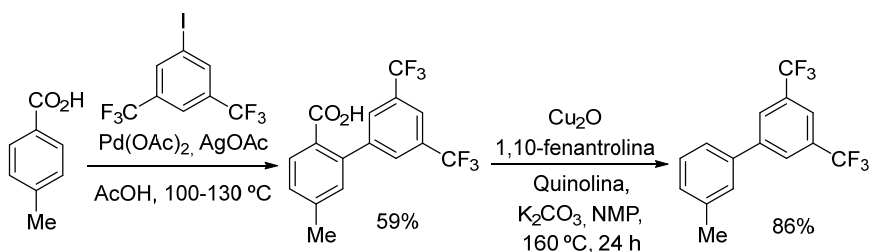
¹² S. R. Neufeldt, M. S. Sanford *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936.

⁹ N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.

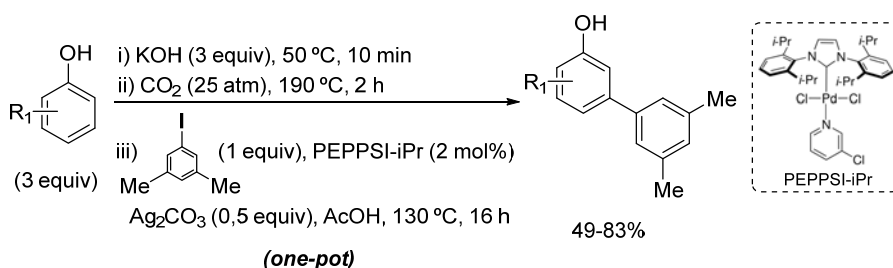
¹³ G. Rousseau, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2450.

¹⁴ H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.

¹⁵ L. Goossen, N. Rodríguez, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030

**Esquema 1.5**

Posteriormente se han descrito otros ejemplos empleando ácidos carboxílicos como grupos directores.^{1e,16} Entre ellos cabe destacar el procedimiento recientemente descrito por el grupo de Larrosa donde el grupo ácido carboxílico se introduce en posición *orto* a un fenol y a continuación se efectúa la etapa de activación C-H y descarboxilación, para proporcionar de forma directa la *meta*-arilación de fenoles (Esquema 1.6).¹⁷ En estas condiciones de reacción los fenoles *meta*-sustituídos se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos.

**Esquema 1.6**

Recientemente se han descrito una gran variedad de ejemplos con grupos directores basados en silicio. Estos grupos directores presentan la ventaja de que pueden eliminarse fácilmente en presencia de una fuente de flúor o pueden ser transformados en otros grupos funcionales. El grupo director dietilhidrosililo ha sido empleado por Boebel y Hartwig¹⁸ en la *orto*-borilación de arenos, fenoles y *N*-alquilanilinas catalizada por iridio. La reacción tiene lugar con completo regiocontrol en las condiciones mostradas en el esquema 1.7. El mecanismo implica la formación del sिलिलéter por reacción del fenol con el dietilsilano y posterior formación del enlace Ir-Si para dar el correspondiente

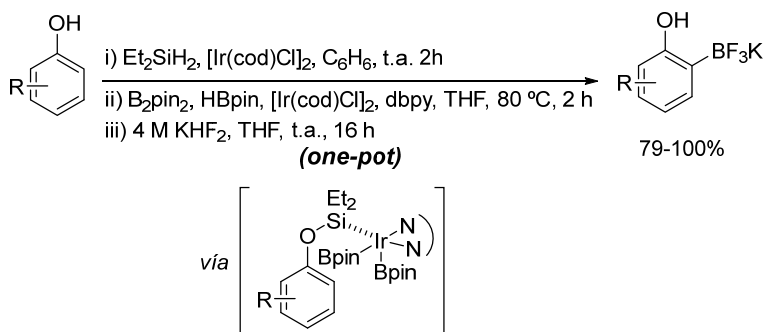
¹⁶ a) O. Daugulis, H. Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074. b) T. Satoh, M. Miura, *Synthesis* **2010**, 3395. c) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.

^{1e} X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.

¹⁷ J. Luo, S. Preciado, I. Larrosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109.

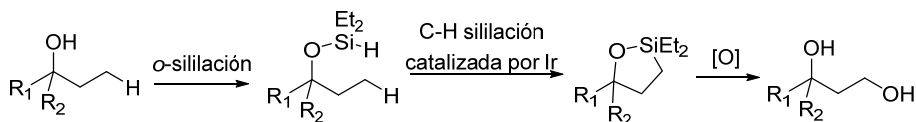
¹⁸ T. A. Boebel, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7534.

complejo clave de Ir. La eliminación final del grupo director sililado se efectúa fácilmente con una fuente de iones fluoruro. Toda esta secuencia de pasos, introducción del grupo director, C–H borilación y eliminación del grupo director tiene lugar en único proceso sintético.

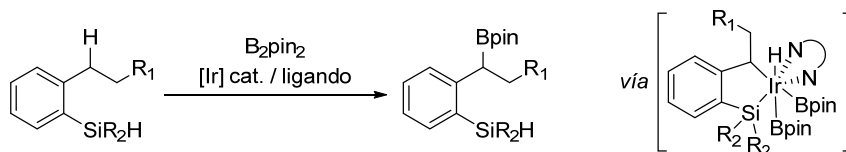


El mismo grupo de investigación ha empleado una estrategia similar en la oxidación directa del enlace C(sp³)–H en posición *γ* y con respecto al grupo hidroxilo empleando cantidades catalíticas de [Ir(cod)OMe]₂ (Esquema 1.8a).¹⁹ De forma análoga el grupo director hidrosilano ha sido utilizado en la C–H borilación catalizada por Iridio de C(sp³)–H bencílicos secundarios catalizado por [Ir(cod)OMe]₂ (Esquema 1.8b).²⁰

a)



b)



Esquema 1.8

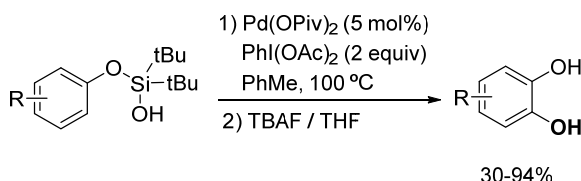
En el ámbito de los grupos directores basados en silicio el grupo silanol ha demostrado ser eficiente en la C–H oxidación de fenoles catalizada por paladio para proporcionar catecoles de una forma sencilla y eficaz.^{21,22} En las

¹⁹ E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Nature*, **483**, 70.

²⁰ S. H. Cho, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 8157.

²¹ C. Huang, N. Ghavtadze, B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17630

condiciones óptimas de reacción, empleando $\text{Pd}(\text{OPiv})_2$ como catalizador y $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ como oxidante (en tolueno a 100 °C), seguido de la adición de TBAF se obtienen los correspondientes catecoles con buenos rendimientos (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

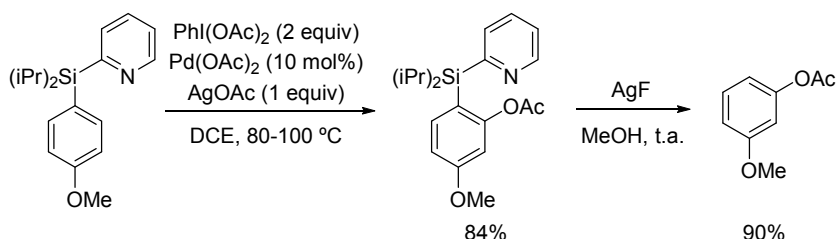
La unidad metal-coordinante 2-piridilo se encuentra entre los grupos directores más ampliamente utilizados en reacciones catalizadas por metales de transición.²³ Así, el grupo director diisopropil(2-piridil)sililo que combina ambas funcionalidades, 2-piridilo y sililo, se ha empleado con éxito por el grupo de Gervorgyan en procesos de funcionalización C–H de sistemas aromáticos, concretamente en la *orto*-aciloxilación y *orto*-Halogenación de arenos catalizadas por Pd^{II} en presencia de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y AgOAc como sistema oxidante.²⁴ Tras la etapa final de desililación con AgF se obtienen los correspondientes compuestos aromáticos acetoxilados con buenos rendimientos (Esquema 1.10a). Por otra parte, la combinación de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.5 equiv.) con 2 equiv. de NXS (X = Cl, Br, I) conduce a los productos de mono-*orto*-Halogenación. A parte de su desprotección con una fuente de fluoruro, el grupo 2-piridilsililo también puede transformarse en otros grupos funcionales de gran valor sintético, tales como un boronato o un ioduro (Esquema 1.10b). Asimismo, el grupo diisopropil(2-piridil)sililo puede utilizarse en reacciones de acoplamiento de tipo Hiyama-Denmark con yodoarenos, permitiendo el acceso a derivados de biarilo funcionalizados.

²² C. Huang, N. Ghavtadze, B. Godoi, V. Gevorgyan, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9789.

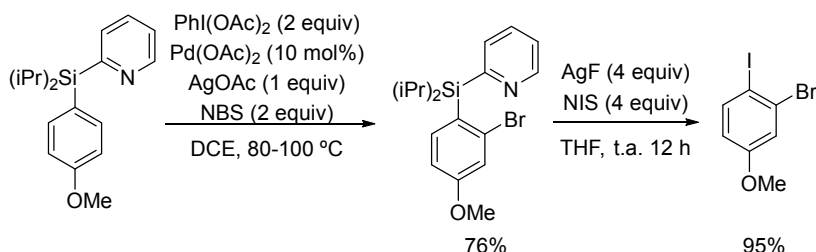
²³ Para ejemplos sobre el empleo de grupos 2-piridilo en reacciones catalizadas por metales de transición, véase: a) S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7599. b) H. Tatamidani, K. Yokota, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2519. c) S. Nakamura, H. Sano, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5565. d) P. H. Bos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4219. e) J.-N. Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2315. f) P. H. Bos, B. Macia, M. A. Fernández-Ibáñez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 47. g) G. Brogini, E. M. Beccalli, A. Andrea Fasana, S. Gazzola, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1730. h) A. M. Suess, M. Z. Ertem, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 9797. i) Z.-J. Du, L.-X. Gao, Y.-J. Lin, F.-S. Han, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 123. j) L. Bo, L. Bin Liua, B.-F. Shi, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 5093.

²⁴ a) N. Chernyak, A. S. Dudnik, C. Huang, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270. b) A. S. Dudnik, N. Chernyak, C. Huang, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8729. c) C. Huang, N. Chernyak, A. S. Dudnik, V. Gevorgyan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1285.

a) *orto*-acetoxilación

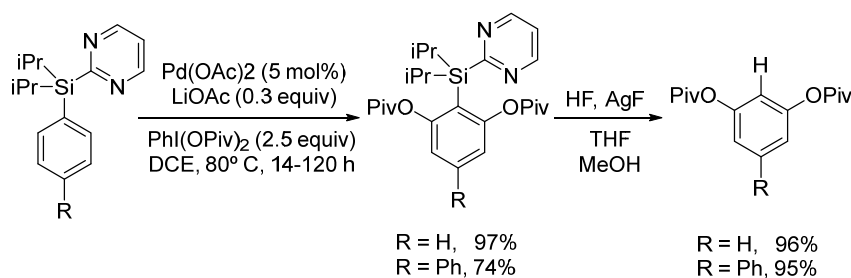


b) *orto*-halogenación



Esquema 1.10

Posteriormente, Gevorgyan y col. desarrollaron el grupo 2-pirimidildiisopropilsililo para la doble oxidación de arenos, proceso que no tenía lugar empleando el grupo diisopropil(2-piridil)sililo.²⁵ Este nuevo grupo director permite la introducción de dos grupos ester en una única operación sintética (Esquema 1.11).



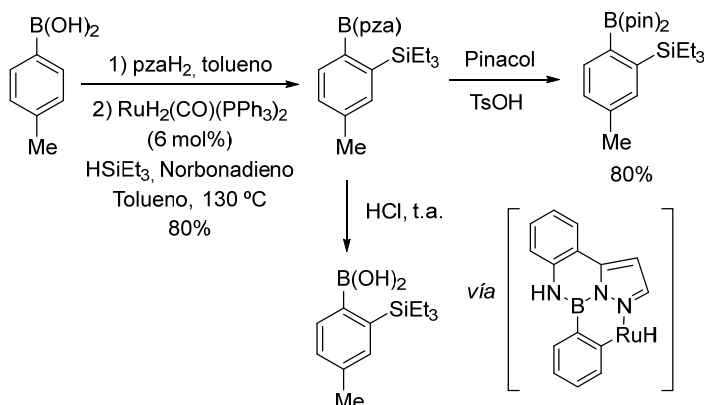
Esquema 1.11

Existe una gran variedad de grupos directores eliminables basados en la utilización de heterociclos nitrogenados coordinantes. Por ejemplo, el grupo 2-pirazol-5-ilanilina (pzaH₂) ha sido utilizado por Suginome y col.²⁶ en la C–H *orto*-funcionalización de compuestos aromáticos (Esquema 1.12). Así, la *orto*-sिलilación de ácidos arilborónicos con trietilsilano catalizada por rutenio transcurre con buenos rendimientos y completo regiocontrol. La reacción es

²⁵ A. V. Gulevich, F. S. Melkonyan, D. Sarkar, V. Gevorgyan *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5528.

²⁶ H. Ihara, M. Suginome, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 7502.

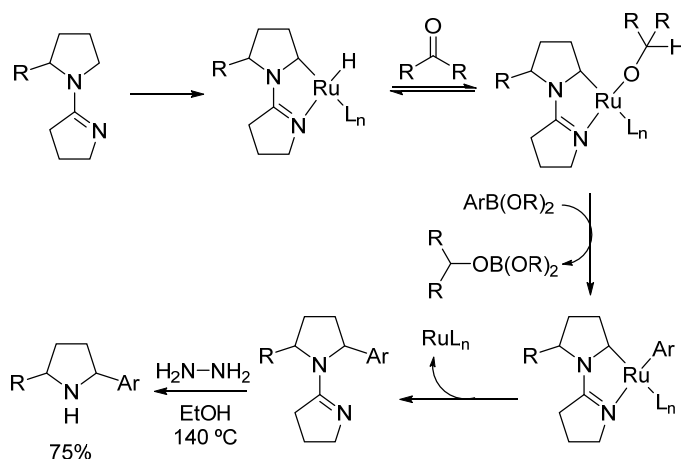
aplicable a sistemas aromáticos con sustituyentes dadores o atractores de electrones. El grupo director se introduce por condensación del ácido borónico con la 2-pirazol-5-ilanilina y puede eliminarse fácilmente en condiciones ácidas.



Esquema 1.12

En 2006 Sames y col. describieron la *orto*-arilación catalizada por rutenio de pirrolidinas 2-sustituidas con ésteres borónicos usando un grupo director amidina (Esquema 1.13). Dicho grupo facilita la inserción del metal en el enlace $\text{C(sp}^3\text{)}\text{--H}$, generando un hidruro de rutenio que por reacción con el compuesto carbonílico da lugar a un intermedio metal-alcóxido. Éste reacciona a su vez con el éster borónico para generar el complejo metal-arilo, cuya eliminación reductora da lugar al nuevo enlace C-C y regenera el catalizador de rutenio.²⁷ La reacción transcurre con buenos rendimientos y diastereoselectividades, pudiendo utilizarse una gran variedad de aril y heteroaril boronatos. La eliminación final del grupo director es posible, aunque bajo condiciones relativamente enérgicas (reacción con hidrazina a 140°C).

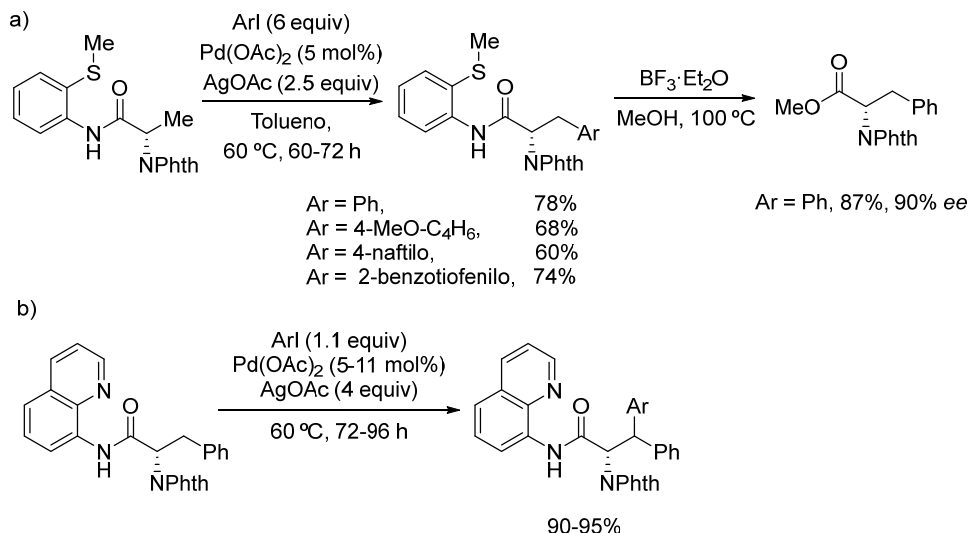
²⁷ S. J. Pastine, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14220.

**Esquema 1.13**

En los últimos años el desarrollo de nuevos grupos directores eliminables basados en una coordinación bidentada ha ganado una gran importancia en el área de la funcionalización C–H.²⁸ El grupo 2-metiltioanilina se ha utilizado en la mono-arilación en posición β de enlaces C(sp³)–H primarios en derivados de aminoácido empleando Pd(OAc)₂ como catalizador y AgOAc como oxidante (Esquema 1.14a). Por otro lado, el grupo 8-aminoquinolina se ha empleado con éxito en la arilación y alquilación en posición β de enlaces C(sp³)–H secundarios en condiciones similares a las descritas anteriormente.²⁹ El metal se coordina por un lado a la función amida y al nitrógeno de la 8-aminoquinolina o al azufre en caso de la 2-metiltioanilina, con formación en ambos casos de un paladaciclo de 5 miembros tras el proceso de C–H activación. Estos grupos directores se eliminan en condiciones bastante energéticas (BF₃·Et₂O a 100 °C) lo que provoca la epimerización parcial de los productos finales.

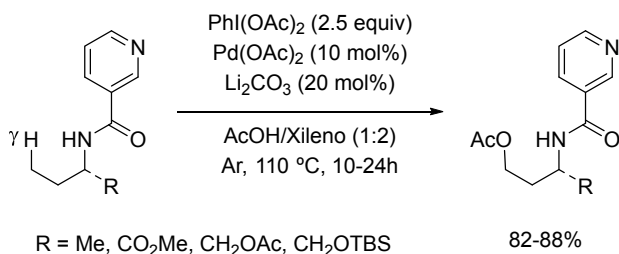
²⁸ a) G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 125, 11942. b) G. Rouquet, N. Chatani *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11726. c) O. Daugulis, J. Roane, L. D. Tran, *Acc. Chem. Res.* **2015** ASAP.

²⁹ a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154. b) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3965. c) Y. Ano, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12984. d) L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5188.



Esquema 1.14

El grupo director picolamida ha sido ampliamente utilizado en reacciones de alquilación, arilación y oxidación de enlaces $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ ó $\text{C(sp}^2\text{)}\text{-H}$ de diferentes sustratos nitrogenados.³⁰ Por ejemplo, la acetoxilación en posición γ del enlace $\text{C(sp}^3\text{)}\text{-H}$ en presencia Pd(OAc)_2 y PhI(OAc)_2 tiene lugar con buenos rendimientos (Esquema 1.15).³¹ Posteriormente, el grupo director puede eliminarse fácilmente mediante hidrólisis con NaOH/EtOH . El modo de coordinación del metal con el grupo picolamida es similar al mencionado anteriormente, donde el paladio se coordina al nitrógeno de la función amida y al nitrógeno de la piridina.

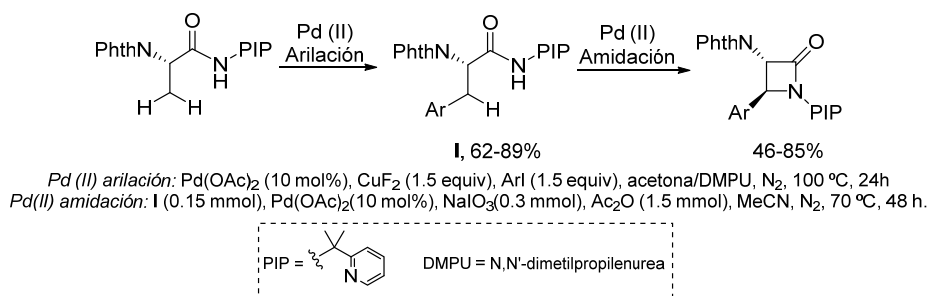


Esquema 1.15

³⁰ a) G. He, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5192. b) Y. Zhao, G. Chen, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4850. c) G. He, Y. Zhao, S.-Y. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3. d) S.-Y. Zhang, G. He, Y.-S. Zhao, K. Wright, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7313. e) G. He, C. Lu, Y.-S. Zhao, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2944. f) Y. Zhao, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2948. g) S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y.-S. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2124. h) R. Pearson, S.-Y. Zhang, G. He, N. Edwards, G. Chen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 891. i) D. S. Roman, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, 15, 4394.

³¹ Q. Li, S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1544.

Similar al grupo picolamida, el grupo director 2-(piridinil)isopropilamina se ha empleado con éxito en la β -oxidación y en la β -arilación/amidación de enlaces C(sp³)–H catalizada por Pd para proporcionar en este último caso las correspondientes β -lactamas con rendimientos sintéticamente útiles (Esquema 1.16).³² Cabe destacar que el grupo 2-(piridinil)isopropilamina puede eliminarse posteriormente mediante una secuencia de *N*-Nitrosilación /hidrólisis.



Esquema 1.16

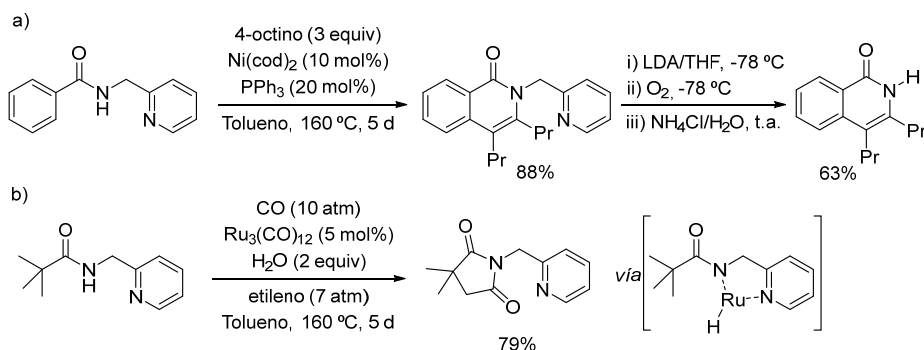
Por otra parte, Chatani y col. han empleado el grupo *N*-(2-piridil)metilo como grupo director en procesos de funcionalización C–H como la cicloadición oxidativa de amidas aromáticas con alquinos catalizada por níquel (Esquema 1.17a).³³ Esta reacción representa el primer ejemplo de *orto*-funcionalización directa de sistemas aromáticos empleando catálisis por complejos de níquel. Este mismo concepto se ha extendido a la carbonilación de enlaces C(sp³)–H no activados de amidas alifáticas, en este caso empleando Ru₃(CO)₁₂ como catalizador (Esquema 1.17b).³⁴ La activación tiene lugar selectivamente sobre grupos metilo frente a metilenos y la reacción tolera diversos grupos funcionales. En ambos casos la presencia de la unidad de 2-piridilmetilamino es crucial para que la reacción tenga lugar, debido a la coordinación del metal con los nitrógenos piridínico y de la función amida. La eliminación final del grupo director se lleva a cabo mediante oxidación bencílica por tratamiento con LDA y posterior burbujeo de O₂, para dar la isoquinolona-NH.

³² a) Q. Zhang, K. Chen, W. Rao, Y. Zhang, F.-J. Chen, B.-F. Shi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13588.

b) F.-J. Chen, S. Zhao, F. Hu, K. Chen, Q. Zhang, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 4187.

³³ H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14952

³⁴ N. Hasegawa, V. Charra, S. Inoue, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8070.



Esquema 1.17

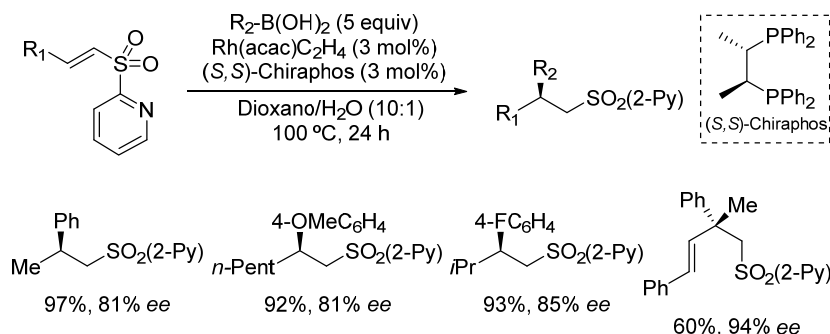
1.3. ANTECEDENTES DE NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN

En 2004 nuestro grupo comenzó a explorar la utilidad de la unidad heteroarilsulfonilo [especialmente el grupo (2-piridil)sulfonilo] como grupo director coordinante en reacciones catalizadas por metales de transición, encontrando que la reactividad que confiere dicho grupo a sulfonas insaturadas y *N*-sulfonil iminas es drásticamente superior a la observada con los habituales grupos tosilo o fenilsulfonilo. Esta estrategia posee un efecto dual: a) el grupo heteroarilsulfonilo produce un incremento de la reactividad y estereoselectividad debido a la preasociación del catalizador metálico al heteroátomo coordinante (nitrógeno piridínico); b) puede ser eliminado fácilmente mediante una simple reacción de desulfonilación, funcionando así como un grupo activante temporal.

Utilizando el grupo 2-piridilsulfonilo nuestro laboratorio descubrió el primer procedimiento catalítico asimétrico para la adición conjugada de ácidos borónicos a vinil sulfonas catalizado por Rh (3 mol%) (Esquema 1.18).³⁵ La eliminación del grupo sulfonilo mediante una reacción de olefinación de tipo Julia-Kocienski permitió el acceso enantioselectivo a alquenos sustituidos en la posición alílica. Siguiendo esta misma estrategia nuestro grupo de investigación, así como otros, han descrito la adición conjugada enantioselectiva a vinil (2-piridil)sulfonas catalizada por cobre de diferentes nucleófilos tales como reactivos de Grignard, organocínicos y silanos.^{36,37}

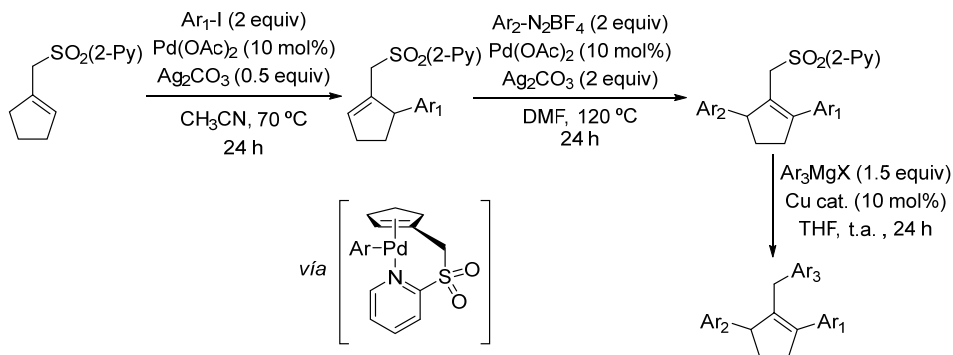
³⁵ a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195. b) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961. c) P. Mauleón, I. Alonso, M. Rodríguez Rivero, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9924.

³⁶ a) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3329. b) P. H. Bos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4219. c) J.-N. Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2315. d) P. H. Bos, B. Macia, M. A. Fernández-Ibáñez, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 47.



Esquema 1.18

Un ejemplo relevante de reacción controlada por la unidad 2-piridilsulfonilo es la multiarilación de sulfonas alílicas mediante la secuencia Heck/sustitución alílica catalizada por Cu.^{38,39} Así, la coordinación del metal con el nitrógeno piridínico parece jugar un papel crítico, como lo demuestra el hecho de que los correspondientes fenilsulfonil- o tosil-derivados son prácticamente inertes, incluso bajo condiciones más severas de reacción. La eliminación del grupo 2-piridilsulfonilo mediante sustitución alílica catalizada por cobre con reactivos de Grignard permitió la creación de tres enlaces C-C con formación regiocontrolada de cicloalquenos polisustituídos con gran congestión estérica (Esquema 1.19).



Esquema 1.19

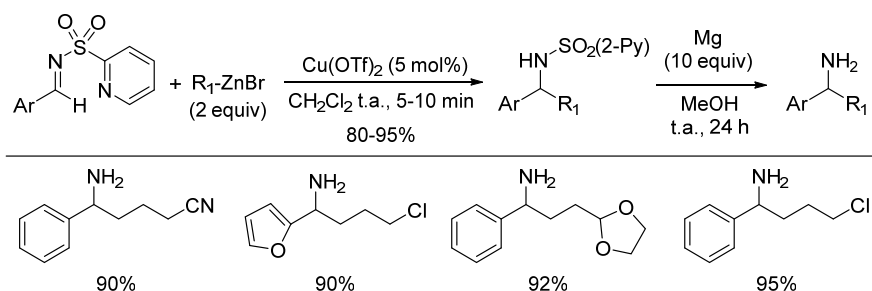
³⁷ Para la reacción de borilación de alqueni- y alquiniisulfonas, véase: a) A. L. Moure, R. Gómez Arrayás, D. J. Cárdenas, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7219. c) A. L. Moure, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, *8*, 2054.

³⁸ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1651

³⁹ Para la arilación de Heck de 2-(*N,N*-dimetilamino)fenil sulfonas α,β -insaturadas, véase: a) P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291. b) P. Mauleón, A. A. Nuñez, I. Alonso, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511. c) I. Alonso, M. Alcami, P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4576. Para la apertura anti de *N*-(2-piridil)sulfonil azabenzonorbornadienos con cupratos, véase: d) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 219. e) R. Gómez Arrayás, S. Cabrera, J. C. Carretero, *Synthesis* **2006**, 1205.

Este concepto se ha extendido a reacciones de adición nucleófila a *N*-(heteroaril)sulfonyl iminas coordinantes. La reacción de Friedel-Crafts de *N*-(2-piridil)sulfonyl iminas catalizada por especies de Cu^I-Binap ha proporcionado un método muy general de síntesis de diaril aminas y alquil aril aminas.^{40,41} Esta estrategia se ha aplicado al desarrollo del primer método general de alquilación directa de iminas con haluros de alquilzinc catalizada por cobre.

Este tipo de reactivos alquilantes es muy atractivo debido a su fácil preparación, gran disponibilidad comercial y elevada compatibilidad con una gran variedad de grupos funcionales (Esquema 1.20).⁴² El carácter *N,N*-bidentado de las 2-piridilsulfonyl iminas se demostró inequívocamente mediante difracción de rayos X de un complejo de Cu^I de la 2-piridilsulfonyl imina de la chalcona.⁴³



Esquema 1.20

Nuestro grupo ha descrito igualmente la reacción asimétrica de Mannich (y Mannich viníloga) entre enolatos de silicio y *N*-(2-tienil)sulfonyl iminas empleando el complejo Fesulphos-CuBr en presencia de AgClO₄ (Esquema 1.21a).⁴⁴ En estas condiciones se obtuvieron los correspondientes aductos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. De forma similar, la reacción de *N*-(8-quinolil)sulfonyl aldiminas con iminas derivadas de glicinato catalizada por complejos de Cu^I-Fesulphos (10 mol%) en presencia de cantidades catalíticas de Et₃N (10 mol%) proporcionó un método muy eficaz de síntesis de α,β -diaminoácidos ortogonalmente protegidos con excelentes excesos

⁴⁰ a) J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629. b) I. Alonso, J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6401.

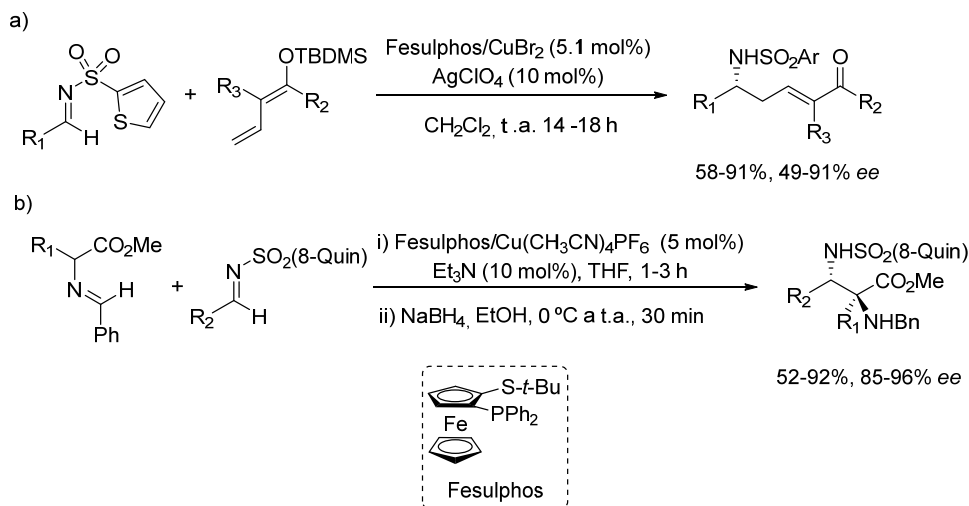
⁴¹ Véase, por ejemplo: a) J. Hao, S. Taktak, K. Aikawa, Y. Yusa, M. Hatano, K. Mikami, *Synlett* **2001**, 1443. b) B. Ke, Y. Qin, Q. He, Z. Huang, F. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1751.

⁴² J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257.

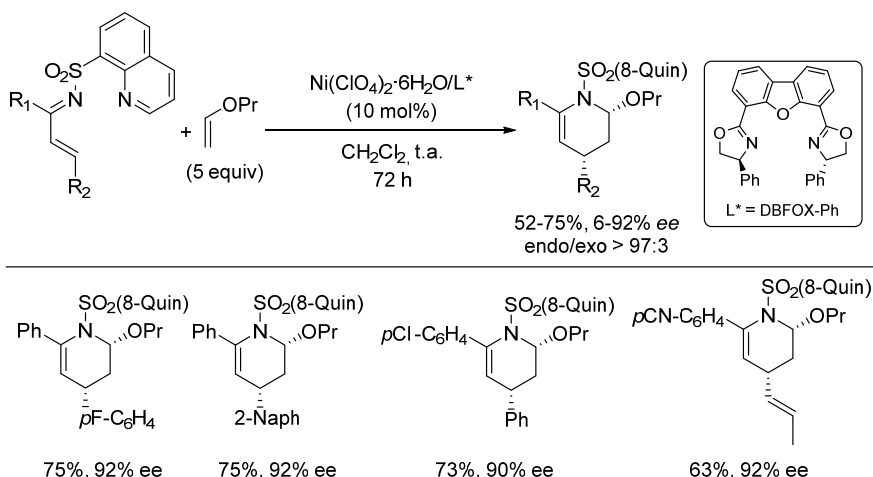
⁴³ Nuestro grupo también ha descrito la adición conjugada asimétrica catalizada por cobre de reactivos de dialquilzinc a cetimas α,β -insaturadas (80-90% rdt, 70-80% ee): J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero *J. Org. Chem.* **2005**, *68*, 8120.

⁴⁴ a) A. Salvador González, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977. b) D. S. Giera, M. Sickert, C. Schneider *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4336.

enantioméricos (Esquema 1.21b).⁴⁵ Por otro lado, la elevada reactividad que confiere el grupo *N*-(8-quinolil)sulfonilo ha hecho posible el desarrollo del primer ejemplo de reacción de Diels-Alder de demanda inversa de 1-azadienos con olefinas ricas en electrones utilizando como sistema catalítico $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{DBFOX-Ph}$ (10 mol %) (Esquema 1.22).⁴⁶ Los grupos *N*-(2-tienil)- y *N*-(8-quinolil)sulfonilo pueden ser eliminados fácilmente en condiciones reductoras empleando Mg/MeOH .



Esquema 1.21



Esquema 1.22

⁴⁵ a) J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150. b) J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1153.

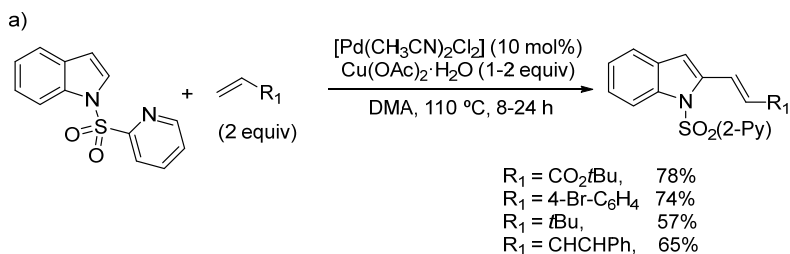
⁴⁶ J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480.

Teniendo en cuenta la influencia positiva ejercida por la función heteroarilsulfonilo como grupo director en reacciones de activación de iminas catalizadas por metales de transición, en los últimos años nuestro grupo de investigación ha comenzado a estudiar el posible potencial de este grupo director en reacciones de activación C–H.

En el año 2009 nuestro grupo demostró la viabilidad de la función *N*-(2-piridil)sulfonilo para promover la alquenilación regioselectiva del enlace C–H en posición C-2 de indoles catalizada por paladio, mientras que otros grupos protectores tales como Boc, Ts o Ns eran muchos menos reactivos y proporcionaban mezclas de productos alquenilados en posiciones C-2 y C-3.⁴⁷ La reacción resultó ser muy general para una gran diversidad de alquenos e indoles utilizando un 10 mol% de $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como oxidante (Esquema 1.23a). Esta reacción se extendió igualmente a la mono- y doble alquenilación de pirroles en posición C-2 (Esquema 1.23b).

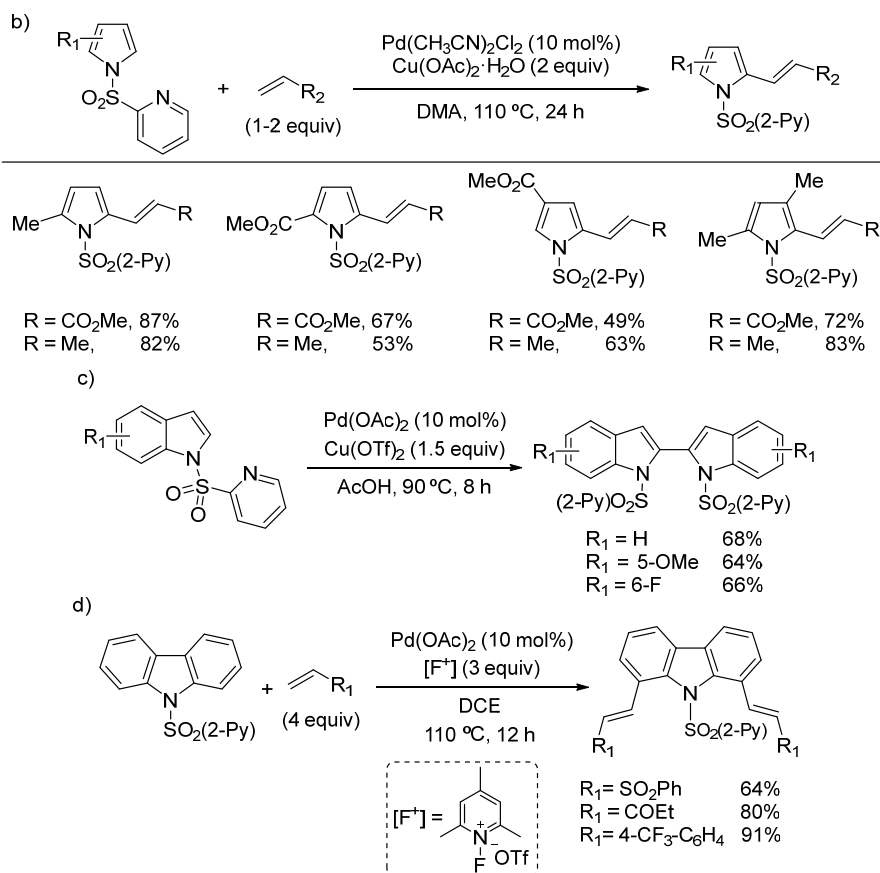
Por otra parte, en ausencia de alqueno tiene lugar el acoplamiento oxidativo selectivo de indoles por su posición C-2, dando lugar a 2,2'-bisindoles con buenos rendimientos (Esquema 1.23c). Al igual que en las reacciones anteriores el grupo 2-piridilsulfonilo resultó crucial.

Más recientemente nuestro grupo ha extendido esta estrategia de reacción de alquenilación catalizada por paladio al caso de la doble olefinación de carbazoles en posición C-1 y C-8, en este caso utilizando triflato de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio como agente oxidante (Esquema 1.23d).⁴⁸ En todos los casos estudiados la eliminación final del grupo sulfonilo en los productos obtenidos se llevó a cabo mediante eliminación reductora con $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ o Mg/MeOH .



⁴⁷ a) A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511. b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676.

⁴⁸ B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1120.

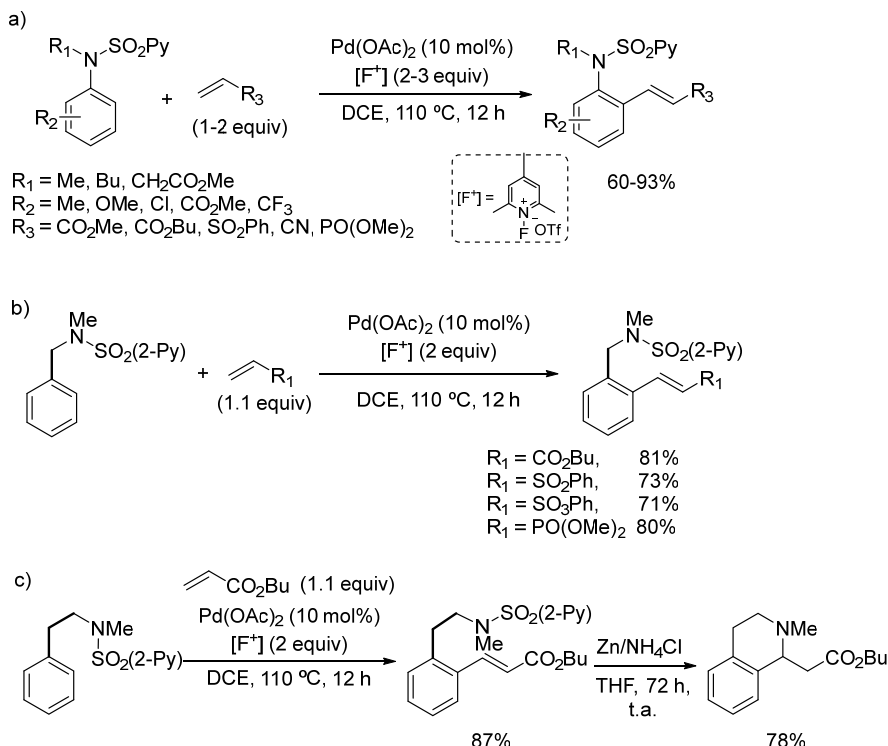


Esquema 1.23

Posteriormente, nuestro grupo extendió esta estrategia al caso de la alquenilación catalizada por paladio de sistemas no heteroaromáticos,⁴⁹ tales como anilinas (Esquema 1.24a). Nuevamente, la utilización del grupo 2-piridilsulfonilo permitió alcanzar una reactividad muy elevada y completo control de la alquenilación en posición C-2. Se obtuvieron buenos resultados incluso con sustratos difíciles, tales como anilinas portadoras de grupos fuertemente desactivantes (CF_3 , CO_2Me , F) o anilinas sustituidas en una de sus posiciones *orto*. Es importante destacar que el grupo director 2-piridilsulfonilo actúa con igual efectividad desde posiciones más alejadas al sistema aromático. Así, la *orto*-alquenilación del enlace C–H no sólo tiene lugar con anilinas sino que también procede eficazmente con *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonilbencil aminas (Esquema 1.24b) y *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonilfenetil aminas (Esquema 1.24c). Al igual que en los sustratos anteriores la eliminación del grupo *N*-(2-piridil)sulfonilo se llevó a cabo en condiciones reductoras ($\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$). En el caso

⁴⁹ A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

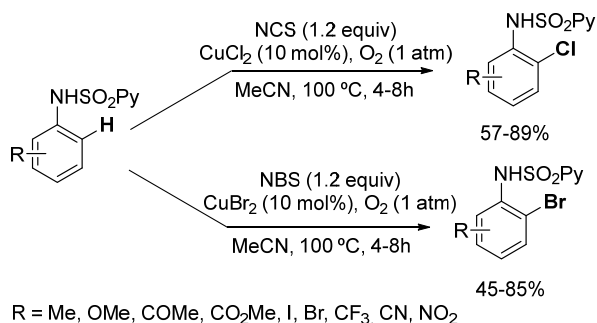
de las series bencílicas y fenetílicas, una vez efectuada la desprotección de la amina, tiene lugar la adición conjugada itálica a la unidad de alqueno para proporcionar los correspondientes isoindoles y tetrahidroisoquinolinas.



Esquema 1.24

Aparte de las reacciones de alquenilación nuestro grupo ha descrito recientemente la *orto*-Halogenación de *N*-(2-piridil)sulfonilanilinas catalizada por cobre (CuCl_2 o CuBr_2) en presencia de NCS o NBS como agentes halogenantes (Esquema 1.25). La reacción procede con buena regioselectividad con anilinas diferentemente sustituidas tanto con sustituyentes dadores como atractores de electrones.⁵⁰

⁵⁰ B. Urones, A. M. Martínez, N. Rodríguez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 11044.

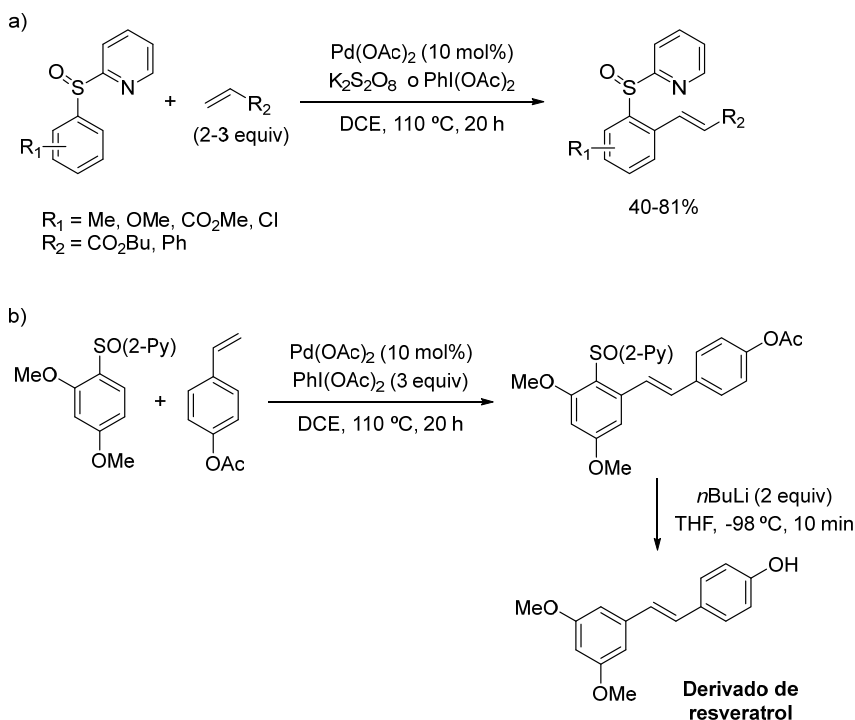
**Esquema 1.25**

Por último, con la intención de extender el empleo de grupos directores fácilmente eliminables basados en azufre, nuestro grupo también ha evaluado diferentes grupos directores en la C–H alquenylation de arenos que se diferencian entre sí en el estado de oxidación del átomo de azufre (sulfona, sulfóxido y tioéter) que actúa de puente entre el anillo aromático que se desea funcionalizar y el grupo potencialmente coordinante 2-piridilo. Los mejores resultados en la *orto*-alquenylation de arenos se obtuvieron cuando se empleó como grupo director el 2-piridilsulfinilo (Esquema 1.26a).⁵¹ La reacción tuvo lugar eficazmente en presencia de Pd(OAc)₂ como catalizador y K₂S₂O₈ ó PhI(OAc)₂ como oxidante. En estas condiciones la reacción tolera una gran diversidad de sustitución tanto en el alqueno como en el anillo aromático (en posiciones *orto*, *meta* y *para*). Por otra parte, controlando las condiciones de reacción fue posible la introducción de dos unidades distintas de alqueno de forma secuencial. Finalmente, la eliminación del grupo 2-piridilsulfinilo se efectuó mediante intercambio sulfóxido/litio con *n*BuLi.⁵² Aplicando esta metodología se llevó a cabo la síntesis de un derivado del producto natural resveratrol (Esquema 1.26b). Posteriormente, otros grupos de investigación han empleado el grupo 2-piridilsulfinilo en la *orto*-acetoxilación y arilación de arenos.⁵³

⁵¹ A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

⁵² Para ejemplos de intercambio sulfóxido/litio, véase: a) J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5266. b) J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796. c) A. M. Gómez, M. Casillas, A. Barrio, A. Gawel, J. C. López, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3933.

⁵³ a) H. Richter, S. Beckendorf, O. García Manchego, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 295; b) M. Yu, Z. Liang, Y. Wang, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4987.



Esquema 1.26

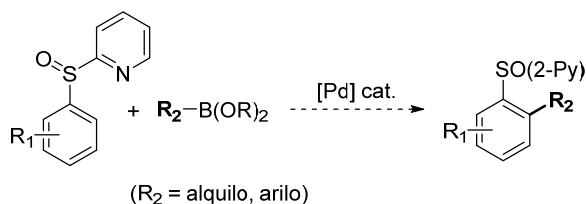
1.4. OBJETIVOS DE ESTA TESIS DOCTORAL EN EL ÁMBITO DE LA FUNCIONALIZACIÓN C-H.

Como se ha descrito anteriormente, el desarrollo de nuevos métodos que permitan la funcionalización directa del enlace C-H es hoy en día uno de los retos más importantes en química orgánica, ya que esta estrategia implica una mayor economía atómica y en consecuencia el desarrollo de métodos sintéticos más eficaces y ambientalmente más sostenibles.

Teniendo en cuenta las precedentes recientes de nuestro grupo de investigación, sobre el drástico efecto activante ejercido por los grupos directores 2-piridilsulfonilo y 2-piridilsulfinilo en la reacción de *orto*-alquenilación catalizada por paladio de compuestos aromáticos y heteroaromáticos, en esta Tesis Doctoral nos planteamos los siguientes objetivos generales:

1. Ampliar la utilidad de este tipo de grupos coordinantes de azufre a otras reacciones selectivas de funcionalización C(sp²)-H. Teniendo en cuenta que hasta el presente nuestros esfuerzos se habían centrado fundamentalmente

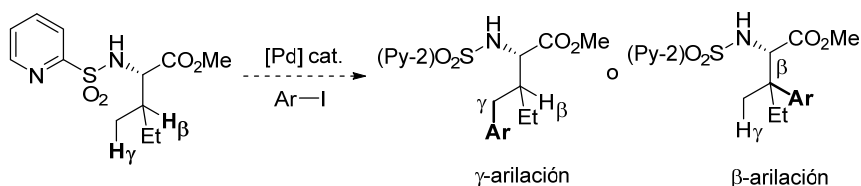
en las reacciones de alquenilación, en el primer objetivo pretendemos abordar otras reacciones de formación selectiva de enlaces C–C catalizadas por paladio, tales como la reacción de *orto*-alquilación y *orto*-arilación de compuestos aromáticos con especies organometálicas (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

- La capacidad de estos grupos directores basados en azufre para activar el enlace C(sp³)–H no había sido explorada. Este tipo de enlaces son más difíciles de funcionalizar que los enlaces C(sp²)–H, por lo que nos planteamos el reto de estudiar si los grupos heteroaril sulfonilo ó sulfinilo metalcoordinantes eran capaces de activar enlaces C(sp³)–H.

Como consecuencia del gran interés de los aminoácidos en muchas áreas, nos planteamos abordar la funcionalización del enlace C(sp³)–H en este tipo de especies, lo que proporcionaría un método directo de formación de aminoácidos no naturales. Debido a la importancia de la formación de enlaces C–C se estudiará la reacción de arilación directa C(sp³)–H de derivados de aminoácido catalizada por paladio. Entre los diversos aspectos a explorar se encuentra la propia regioselectividad del proceso (β -arilación y/o γ -arilación) (Esquema 1.28).



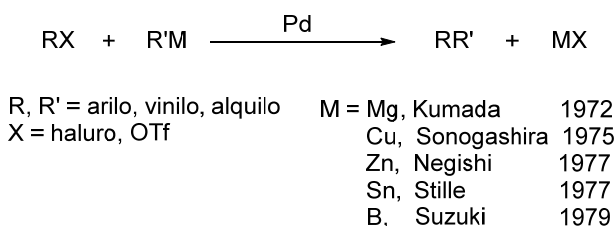
Esquema 1.28

CAPÍTULO 2

REACCIÓN DE ALQUILACIÓN Y ARILACIÓN DE ENLACES C(sp²)-H CON REACTIVOS DE BORO CATALIZADA POR PALADIO

2.1. ANTECEDENTES: FUNCIONALIZACIÓN C-H EN DERIVADOS DE BORO CATALIZADA POR PALADIO

Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, frecuentemente paladio, constituyen una herramienta fundamental para la construcción de enlaces carbono-carbono.⁵⁴ El gran impacto de estas reacciones se ha visto reflejado en la concesión del Premio Nobel de Química de 2010 a Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi y Akira Suzuki por el descubrimiento y desarrollo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizada por paladio.⁵⁵ Estas reacciones se pueden agrupar por el reactivo organometálico utilizado: reactivos de Grignard (reacción de Kumada), organoestannanos (reacción de Stille), organoboranos (reacción de Suzuki-Miyaura), organozinc (reacción de Negishi) y organosilanos (reacción de Hiyama) (Esquema 2.1).

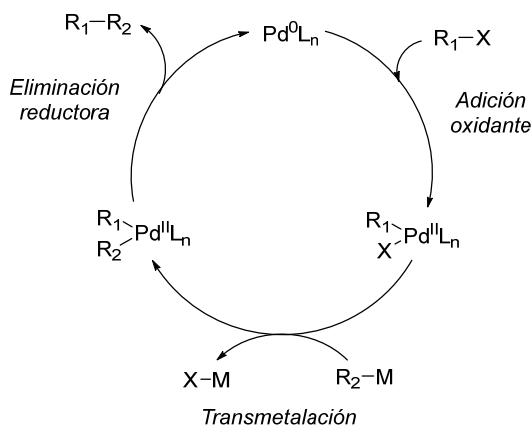


Esquema 2.1

El mecanismo simplificado de este tipo de reacciones de acoplamiento cruzado se indica en el esquema 2.2. En primer lugar se produce la adición oxidante del complejo de Pd(0) al organohaluro o pseudohaluro para formar las especies de Pd(II) [R-Pd(II)-X]. Estas especies reaccionan con el correspondiente reactivo organometálico en la etapa de transmetalación, para obtener las especies R-Pd-R'. Por último, la etapa de eliminación reductora proporciona el producto de acoplamiento y regenera la especie de Pd(0).

⁵⁴ a) *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, F. Diederich, P.J. Stang; Ed. Wiley-VCH, New York, **1998**. b) *Palladium Reagents and Catalysts, Innovations in Organic Synthesis*, J. Tsuji; Ed. Wiley-VCH, New York, **1995**. c) *Iron Catalysis in Organic Chemistry* B. Plietker; Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. d) *Palladium Catalyzed Cross-Coupling Reactions-Industrial Applications*, A. Molnár; Ed. Wiley-VCH, Verlag GmbH **2013**.

⁵⁵ a) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Belle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047. b) A. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722. c) E.-I. Negishi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738. d) C. C. Johansson, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062. e) D. P. Ojha, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11027. f) E. V. Vinogradova, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10880. g) M. Ohashi, S. Ogoshi, *Catalysts* **2014**, *4*, 321. h) T. Hattori, A. Tsubone, Y. Sawama, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Catalysts* **2015**, *5*, 18.



Entre estas reacciones de acoplamiento, la más empleada, especialmente a nivel industrial, es la reacción de Suzuki-Miyaura.^{56,57,58} Esto es debido a que los organoboranos son reactivos fáciles de sintetizar y manejar en el laboratorio, además tienen una baja toxicidad y son compatibles con una gran variedad de grupos funcionales, a diferencia de otros reactivos organometálicos como los organomagnesianos.

Aunque estas reacciones de acoplamiento constituyen una herramienta fundamental en síntesis orgánica, en la última década la activación directa C-H catalizada por paladio ha irrumpido como una ruta alternativa muy atractiva dada su mayor economía atómica.^{59,1e} Así, el empleo del enlace C-H en vez de C-X en reacciones catalizadas por metales de transición reduce el número de pasos sintéticos y residuos formados. El ciclo catalítico básico de las reacciones de acoplamiento entre enlaces C-H y reactivos organometálicos consta de 4 pasos fundamentales; i) la activación del enlace C-H para formar las especies R-Pd(II)-X, ii) la transmetalación de la especie R-Pd(II)-X con el reactivo organometálico para formar la especie R-Pd(II)-R', iii) la eliminación reductora para proporcionar el producto de acoplamiento y la especie de Pd(0) y iv) la oxidación del Pd(0) a Pd(II) (Esquema 2.3).

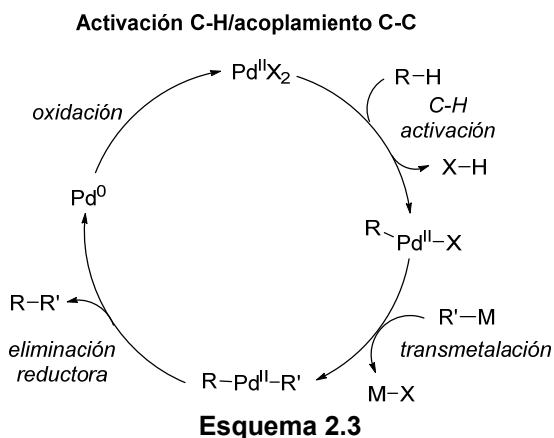
⁵⁶ a) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437; b) T. Yanagi, N. Miyaura, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.

⁵⁷ a) *Comprehensive Organic Synthesis*, R. F. Heck, B. M. Trost, I. Fleming; Ed. Pergamon, Oxford, **1991**, 4, 833. b) *The Mizoroki-Heck Reaction*, M. Oestreich; Ed. Wiley-VCH: Weinheim, **2009**.

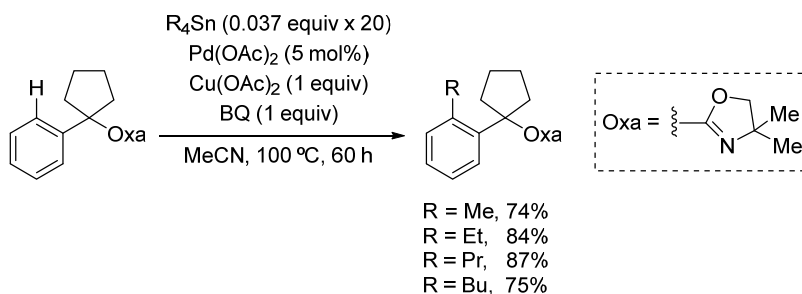
⁵⁸ a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457; b) A. Suzuki, *Chem. Commun.* **2005**, 475.

⁵⁹ a) R. H. Crabtree, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 245. b) A. E. Shilov, G. B. Shul'pin, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879. c) S. S. Stahl, J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2180. d) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, 446, 391. e) M. Brookhart, M. L. H. Green, G. Parkin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104, 6908.

^{1e} X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094.

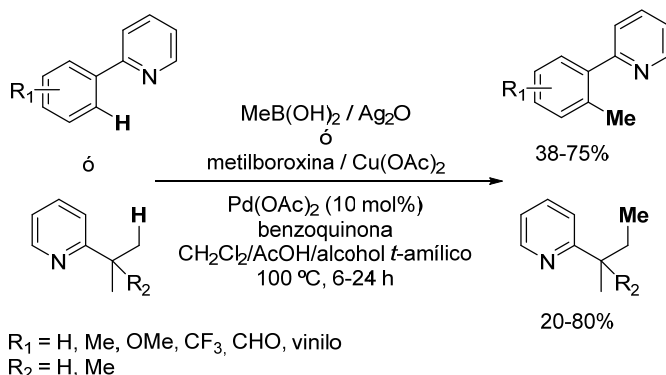


La primera reacción de acoplamiento entre el enlace C–H de un areno y un reactivo organometálico catalizada por paladio fue descrita en el año 2006 por el grupo de Yu.⁶⁰ En este trabajo se describe la reacción de acoplamiento entre el enlace C(sp²)–H en posición *orto* a un grupo oxazolina, que actúa como grupo director, y R₄Sn en presencia de cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂ y del sistema oxidante benzoquinona (BQ) y Cu(OAc)₂ a 100 °C (Esquema 2.4). La presencia de BQ en la reacción parece crucial para obtener los productos de acoplamiento debido a que facilita el paso de eliminación reductora. Otra característica importante de esta reacción es que el estannano se tiene que añadir en porciones (entre 10 y 20 veces) durante la reacción para conseguir una completa conversión. Por otra parte, en las mismas condiciones de reacción y utilizando una unidad de piridina como grupo director también se obtuvieron los correspondientes productos de acoplamiento con buenos rendimientos. Sin embargo, la gran toxicidad de los estannanos reduce la aplicabilidad de este proceso.



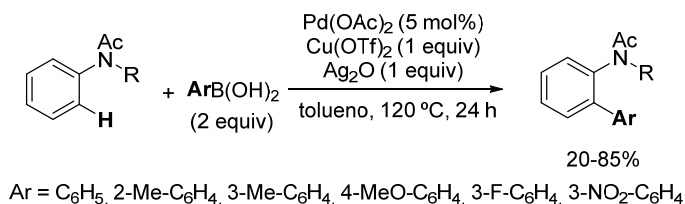
⁶⁰ X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 78.

El mismo grupo de investigación, en busca de un protocolo con un menor impacto medioambiental, describió el empleo de metilboroxina y ácidos alquilborónicos en la reacción de acoplamiento del enlace C–H en *orto* a un grupo piridina, pirazol o benzoquinolina en presencia de Pd(OAc)₂ y BQ y empleando como oxidante Cu(OAc)₂ (con metilboroxina) o Ag₂O (con ácidos borónicos) (Esquema 2.5).⁶¹ En estas condiciones de reacción los productos alquilados se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos. Cabe destacar que esta metodología se aplicó también a enlaces C(sp³)–H en posición γ al nitrógeno (aunque en muchos casos se obtuvieron también los productos de di-alkilación).



Esquema 2.5

El grupo de Shi describió el primer ejemplo de *orto*-arilación en la reacción de acoplamiento de ácidos borónicos arílicos y acetanilidas en presencia de Pd(OAc)₂ y la combinación Cu(OTf)₂/Ag₂O como oxidante (Esquema 2.6).⁶²



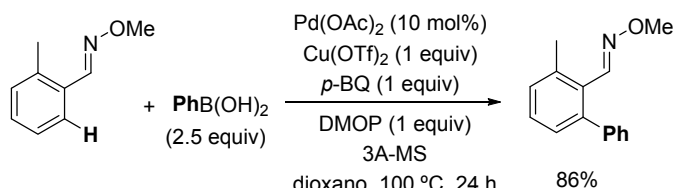
Esquema 2.6

Posteriormente, el mismo grupo describió la *orto* funcionalización de O-metoxiloximas en la reacción de acoplamiento catalizada por paladio con ácidos borónicos aromáticos, empleando como oxidante la combinación Cu(OTf)₂/O₂.

⁶¹ X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12634.

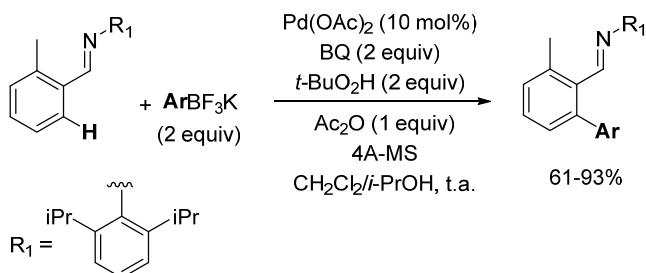
⁶² a) X. Wan, Z. Ma, B. Li, K. Zhang, S. Cao, S. Zhang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7416. b) C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 677.

En los primeros estudios se observó la formación de un gran número de subproductos provenientes mayoritariamente de la hidrólisis de la oxima. Sin embargo, la adición de 2,6-dimetoxipiridina (DMOP) como base proporcionó los productos arilados con buenos rendimientos. Los autores comentan que la DMOP es capaz de atrapar el protón generado en el medio de reacción, evitando así la hidrólisis de la oxima, sin inhibir la ciclopaladación (Esquema 2.7).⁶³



Esquema 2.7

Por otro lado, el grupo de Gaunt ha utilizado la 2,6-diisopropilanilina como sustrato en la *orto*-arilación empleando como reactivos sales de ariltrifluoroboronato de potasio en presencia de cantidades catalíticas de Pd(OAc)_2 .⁶⁴ Cabe destacar que la reacción procede a temperatura ambiente para dar los productos arilados con buenos rendimientos (Esquema 2.8).



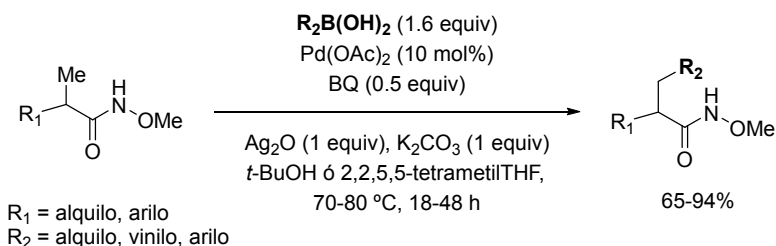
Esquema 2.8

El grupo de Yu introdujo el empleo de un nuevo grupo director, el O-metil-Hidroxiámico (-CONHOMe),⁶⁵ que permite el acoplamiento de forma eficaz catalizada por paladio de enlaces C-H alifáticos con ácidos borónicos tanto aromáticos como alifáticos. El éxito de este grupo director en la funcionalización de sustratos alifáticos reside en la mayor acidez de este tipo de amida, lo que proporciona una coordinación más fuerte del grupo C=O con el átomo de paladio (Esquema 2.9).

⁶³ C.-L. Sun, N. Liu, B.-J. Li, D.-G. Yu, Y. Wang, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 184.

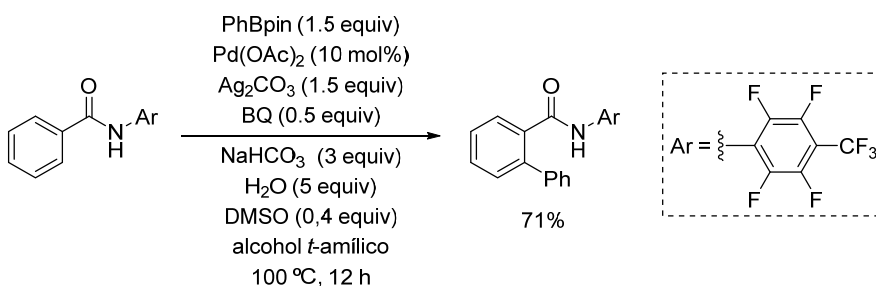
⁶⁴ M. J. Tredwell, M. Gulas, N. G. Bremeyer, C. C. C. Johansson, B.S.L. Collins, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1076.

⁶⁵ D.-H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7190.



Esquema 2.9

Siguiendo esta misma estrategia de aumentar la acidez de la función amida, este mismo grupo de investigación introdujo la unidad 4-(trifluorometil) tetrafluorofenilo ($p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{F}_4$) como grupo fuertemente atractor de electrones.⁶⁶ Así, utilizando este grupo director se obtuvieron los productos de acoplamiento cruzado de enlaces C–H aromáticos con ésteres de boro de diferente naturaleza (alquil, aril o vinilboranos) (Esquema 2.10).^{66e}

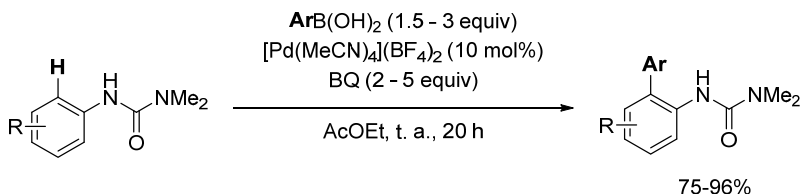


Esquema 2.10

Otro ejemplo destacable es el descrito por Lipshutz y col. que emplearon la unidad de dimetil urea como grupo director en la reacción de *orto*-arilación con ácidos arilborónicos. La reacción tiene lugar utilizando BQ y un complejo de paladio(II) catiónico que permite llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente en ausencia de oxidantes metálicos. El uso del complejo de paladio(II) catiónico acelera no sólo el paso de la activación del enlace C–H, sino también la etapa de transmetalación. Tras el proceso de *orto*-arilación se hidroliza la

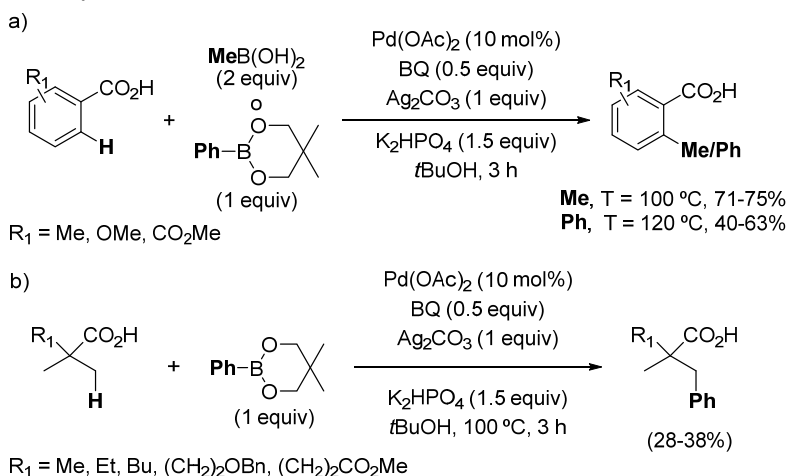
⁶⁶ a) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9886. b) M. Wasa, J.-Q. Yu, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4811. c) M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680. d) E. J. Yoo, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17378. e) M. Wasa, K. S. L. Chan, J.-Q. Yu, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1004. f) K. S. L. Chan, M. Wasa X. Wang J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9081. g) E. J. Yoo, S. Ma, T.-S. Mei, K. S. L. Chan, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7652. h) X. Wang, D. Leow, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864. i) H.-X. Dai, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 134. j) X.-G. Zhang, H.-X. Dai, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948. k) M. Wasa, K. S. L. Chan, X.-G. Zhang, J. He, M. Miura, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18570. l) J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, J.-Q. Yu *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3387.

urea en condiciones estándar para dar la correspondiente amina (Esquema 2.11).⁶⁷



Esquema 2.11

Los trabajos mencionados anteriormente se centran en el uso de grupos directores que presentan en su estructura un átomo de nitrógeno capaz de coordinarse al paladio. Aunque estas reacciones son bastante generales, algunos de estos grupos directores, como por ejemplo la unidad de piridina, no pueden ser eliminados o derivatizados fácilmente lo que limita el interés sintético de estas metodologías. En este contexto, Yu describió el empleo de ácidos carboxílicos como grupos directores en la *orto* funcionalización de ácidos benzoicos (Esquema 2.12a), así como la funcionalización en posición β de ácidos carboxílicos alifáticos (Esquema 2.12b) empleando ácido metilborónico o fenilboronato de neopentilo.⁶⁸ Cuando la reacción de ácidos benzoicos se lleva a cabo en presencia de K_2HPO_4 los rendimientos mejoraron significativamente llegando hasta un 75% para el caso de la metilación y un 63% para la arilación empleando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BQ y Ag_2CO_3 como oxidante. La reacción de ácidos carboxílicos alifáticos en las mismas condiciones de reacción proporciona los productos de β arilación con rendimientos moderados.

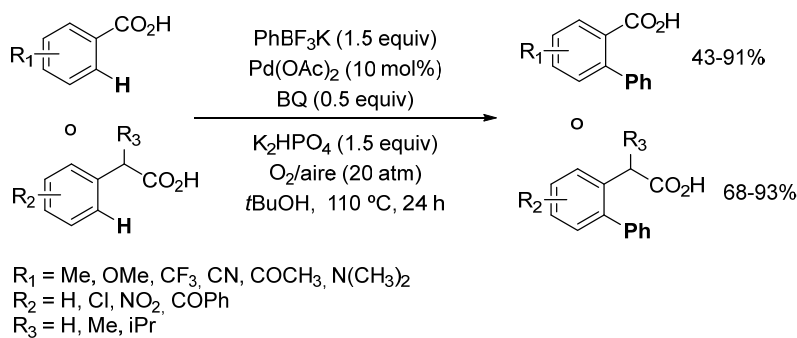


Esquema 2.12

⁶⁷ T. Nishikata, A. R. Abela, S. Huang, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4978

⁶⁸ R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 3510.

Las reacciones de acoplamiento entre ésteres y ácidos borónicos con ácidos benzoicos sufrían ciertas limitaciones como un alcance estructural reducido y rendimientos generalmente bajos o moderados. Para paliar estas limitaciones el grupo de Yu describió en 2008 la *orto* funcionalización de ácidos benzoicos y ácidos fenilacéticos empleando la sal feniltrifluoroboronato de potasio (PhBF_3K) y aire u O_2 (20 atm) como agente oxidante (Esquema 2.13). En estas condiciones de reacción el alcance estructural es bastante más amplio y en muchos casos se obtuvo el producto de monoarilación con buen rendimiento.⁶⁹ Además, en sustratos con sustituyentes en posición *meta* se observó una excelente regioselectividad a favor del enlace C–H menos impedido.



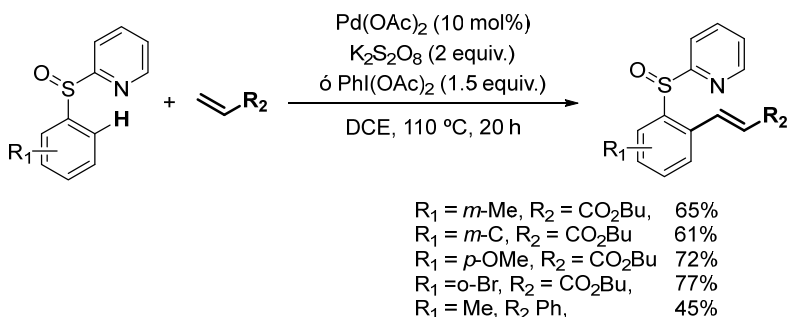
Esquema 2.13

2.2. OBJETIVOS

En definitiva, al inicio de esta Tesis Doctoral la reacción de funcionalización C–H con reactivos de boro catalizada por Pd se encontraba poco estudiada, no existiendo ninguna alternativa general que implicara la utilización de grupos directores fácilmente eliminables. Así, teniendo en cuenta los excelentes positivos resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación y en otros utilizando el grupo director 2-piridilsulfinilo en el acoplamiento con alquenos (Esquemas 2.14).⁵¹ nos planteamos extender el uso de este grupo director a otras reacciones de *orto*-funcionalización de gran interés tales como la reacción de alquilación y de arilación con reactivos de boro (Esquema 2.15).

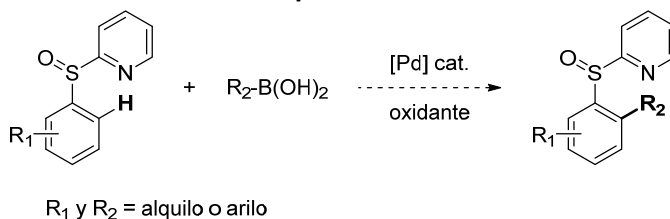
⁶⁹ D.-H. Wang, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 17676.

⁵¹ A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.



A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

Esquema 2.14



Esquema 2.15

Entre las dificultades a superar para desarrollar este objetivo se encuentran las siguientes:

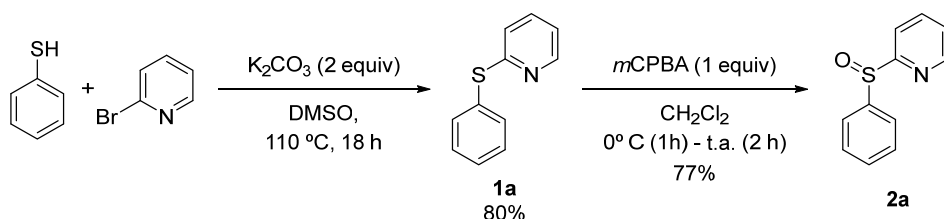
- Encontrar un sistema catalítico (fuente de paladio, oxidante y condiciones de reacción) suficientemente reactivo y general para una amplia variedad de sustratos y especies de boro.
- Control de la mono/disustitución en el anillo aromático.
- Eliminación final eficiente del grupo director de azufre.

2.3. FUNCIONALIZACIÓN C-H CON REACTIVOS DE BORO DIRIGIDA POR EL GRUPO 2-PIRIDILSULFINILO

2.3.1. Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción

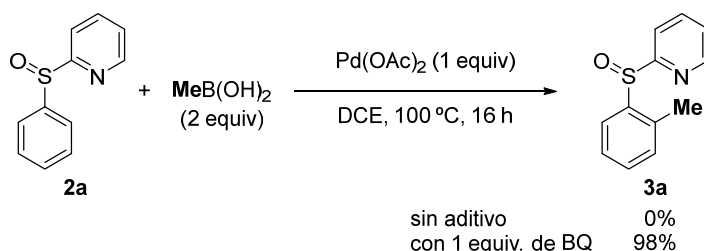
El sustrato modelo más sencillo para iniciar nuestro estudio es el fenil 2-piridil sulfóxido. La síntesis del precursor 2-(feniltio)piridina (**1a**) se llevó a cabo

siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,⁷⁰ empleado ya anteriormente en nuestro grupo de investigación.⁵¹ Así, la reacción de la 2-bromopiridina con 2-tiofenol en presencia de K_2CO_3 a reflujo de DMSO proporcionó el 2-(feniltio)piridina con buen rendimiento (80%). La posterior oxidación con 1 equiv. de ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*CPBA) en CH_2Cl_2 condujo al sulfóxido deseado **2a**, que se aisló como un sólido blanco con un 77% de rendimiento (Esquema 2.16).



Esquema 2.16

Una vez obtenido el producto de partida **2a**, decidimos comenzar al estudio de la reacción con ácido metilborónico utilizando una cantidad estequiométrica de paladio para ver la viabilidad del proceso. Sin embargo, no se observó reacción al tratar el sulfóxido **2a** con 2 equiv. de ácido metil borónico, un equiv. de $Pd(OAc)_2$ a 100 °C en 1,2-dicloroetano, recuperándose el producto de partida tras 20 horas de reacción (Esquema 2.17). Teniendo en cuenta los antecedentes en este tipo de reacciones, donde la presencia de benzoquinona (BQ) resultaba esencial para facilitar el paso de eliminación reductora,^{61,71} decidimos utilizar la BQ como aditivo en esta reacción. Para nuestra satisfacción, en presencia de un 1 equiv. de BQ obtuvimos el producto de *orto*-metilación **3a** con conversión completa, lo que pone nuevamente de manifiesto el papel crucial de este aditivo.



Esquema 2.17

⁷⁰ M.E. Kopach, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2007**, 11, 913

⁵¹ A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.

⁶¹ X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12634.

⁷¹ K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9651

Con este resultado inicial, decidimos llevar a cabo el estudio de la reacción utilizando cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂ en presencia de BQ y un oxidante. El papel del oxidante en este tipo de reacciones no solo es el de regenerar la especie catalíticamente activa sino que también parece influir en la etapa de transmetalación.⁷² Por lo tanto, estudiamos primero el efecto del oxidante en nuestra reacción modelo, empleando el sulfóxido **2a**, ácido metil borónico (2 equiv.), BQ (1 equiv.) y 10 mol% de Pd(OAc)₂, en DCE a 100 °C durante 24 h (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Efecto del oxidante

c1ccccc1S(c2ccncc2)c3ccccc3 + COB(O)O
 $\xrightarrow[\text{DCE, 100 } ^\circ\text{C, 24 h}]{\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (10 mol\%)}, \text{BQ (1 equiv)}, \text{oxidante (2 equiv)}}$
Cc1ccccc1S(=O)(=O)c2ccncc2

2a **3a**

Entrada	Oxidante	Conversión ^a
1	K ₂ S ₂ O ₈	10%
2	PhI(OAc) ₂	10%
3	Cu(OTf) ₂	0%
4	Cu(OAc) ₂	0%
5	Ag ₂ O	25%
6	Ag ₂ CO ₃	20%

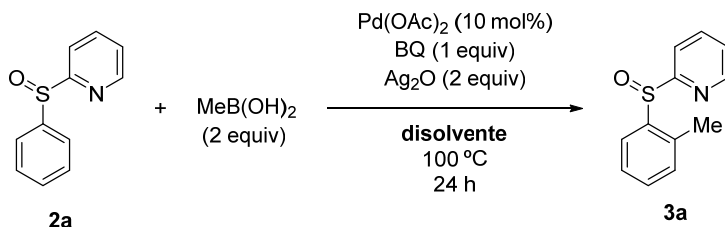
^a Determinado mediante ¹H RMN en el crudo de reacción.

Se estudiaron oxidantes de diferente naturaleza como se refleja en la tabla 2.1. Oxidantes fuertes como el K₂S₂O₈ y PhI(OAc)₂ condujeron al producto de *orto*-metilación con muy baja conversión (10%), sugiriendo que la especie catalíticamente activa no se estaba regenerando (entradas 1-2). Por otro lado, no se observó nada de reacción con oxidantes de cobre, como el Cu(OTf)₂ y Cu(OAc)₂ (entradas 3-4). Finalmente, el empleo de oxidantes de Ag, como el Ag₂O y Ag₂CO₃ proporcionó el producto *orto*-metilado **3a** con una conversión

⁷² a) Uenishi, J.-i.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756. b) Zou, G.; Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7213. c) *Silver in Organic Chemistry*, M. Harmata, P. A. Wender, Ed. Wiley & Sons **2010**.

ligeramente mayor (20-25%) (entradas 5-6). Estos resultados algo mejores obtenidos con las sales de plata están en consonancia con otros precedentes bibliográficos de funcionalización C-H con derivados de boro. En este contexto se ha propuesto que las especies de plata pueden jugar un papel importante en la etapa de transmetalación.^{72c} Así, a la vista de estos resultados decidimos analizar la influencia de la naturaleza del disolvente en la reacción entre el sulfóxido **2a** y el ácido metil borónico utilizando como oxidante 2 equiv. de Ag₂O (Tabla 2.2).⁷³

Tabla 2.2. Efecto del disolvente.



Entrada	Disolvente	Conversión ^a
1	DMSO	0%
2	DMF	10%
3	MeCN	20%
4	EtOH	0%
5	<i>t</i> BuOH	0%
6	AcOH	0%
7	Alcohol t-amílico	67%
8	DCE	25%
9	AcOEt	54%
10	THF	47%
11	1,4-dioxano	62%
12	Tolueno	16%

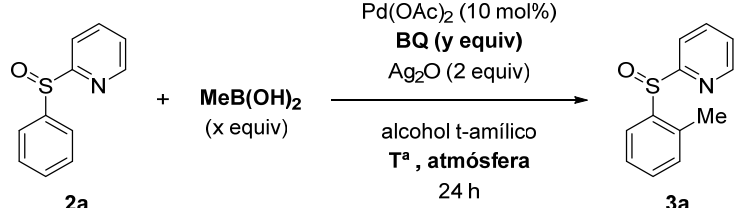
^a Determinado mediante ¹H RMN en el crudo de reacción.

⁷³ Estudios realizados conjuntamente con la Dra. M^a Angeles Fernández Ibáñez.

El empleo de disolventes polares apróticos como el DMSO, la DMF o el CH₃CN, condujo al producto de *orto*-metilación con nula o baja conversión (0-20%) (entradas 1-3). De igual forma, no se observó la formación del producto metilado cuando se emplearon disolventes polares próticos (entradas 4-6), con la excepción del alcohol *terc*-amílico^{61,68} que proporcionó el producto *orto*-metilado con un 67% de conversión. Cabe destacar que la reacción procede con absoluta quimioselectividad, no observándose la formación de ningún otro producto de metilación. Conversiones algo más moderadas (47-54%) se obtuvieron en AcOEt, 1,4-dioxano o THF (entradas 9-11). Por el contrario la conversión en tolueno fue muy baja (16%, entrada 12).

A la vista de estos resultados llevamos a cabo el estudio de distintos parámetros de reacción empleando alcohol *terc*-amílico como disolvente (Tabla 2.3). Tras estudiar brevemente el efecto de las cantidades de ácido metil borónico y benzoquinona, encontramos que la combinación óptima era la utilización de 2 equiv. de especie de boro y 0.5 equiv. de benzoquinona (entrada 3).

Tabla 2.3. Efecto de otros parámetros en la reacción modelo

<div style="text-align: center;">  <p> Pd(OAc)_2 (10 mol%) BQ (y equiv) Ag_2O (2 equiv) alcohol <i>t</i>-amílico T^a, atmósfera 24 h </p> </div>					
Entrada	x (equiv.)	y (equiv.)	Temperatura	Atmósfera	Conversión ^a
1	2	1	100 °C	aire	67%
2	3	1	100 °C	aire	71%
3	2	0,5	100 °C	aire	73%
4	2	0,5	80 °C	aire	68%
5	2	0,5	100 °C	N ₂	31%

^a Determinado mediante ¹H RMN en el crudo de reacción.

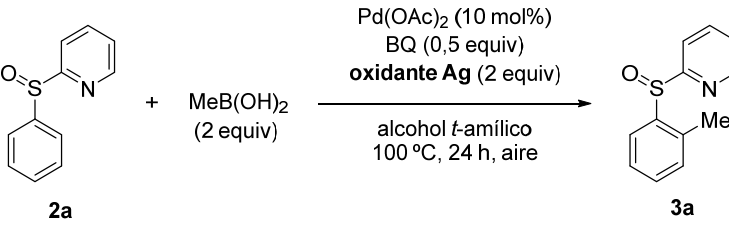
⁶¹ X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.

⁶⁸ R. Giri, N. Mangel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.

A continuación evaluamos el efecto de la temperatura. La reacción a 80 °C en lugar de 100 °C proporcionó el sulfóxido **3a** con una conversión algo inferior (68%, entrada 4). También estudiamos la reacción en presencia de atmósfera de N₂ en lugar de aire, apreciándose un descenso muy notable en la conversión (entrada 5).

Por consiguiente, proseguimos el estudio llevando a cabo las reacciones en aire y a 100 °C. Con la idea de mejorar la conversión de la reacción, estudiamos a continuación el efecto de diferentes sales de plata (Tabla 2.4).⁷³

Tabla 2.4. Efecto de la sal de plata.

		
Entrada	Oxidante	Conversión ^a
1	Ag ₂ O	73%
2	AgOAc	82%
3	AgNO ₃	38%
4	AgOTf	0%
5	AgBF ₄	0%

^a Determinado mediante ¹H RMN en el crudo de reacción.

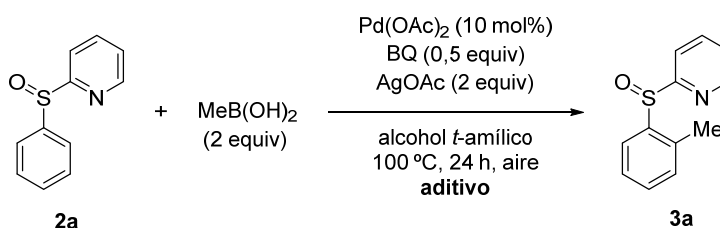
Así, el AgOAc proporcionó una conversión ligeramente mayor (82%) que el Ag₂O (entradas 1-2). En presencia de AgNO₃ se obtuvo el producto de *orto*-metilación con un 38% de conversión mientras que no se observó reacción cuando se emplearon AgOTf y AgBF₄. En conclusión, de entre todas las sales de Ag estudiadas la mejor reactividad proporcionó con AgOAc.

Por último, a raíz de ciertos antecedentes bibliográficos,⁷⁴ estudiamos el efecto que podría tener la presencia de trazas de agua en nuestra reacción.

⁷⁴ a) C.-L. Sun, N. Liu, B.-J. Li, D.-G. Yu, Y. Wang, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 184. b) M.J. Tredwell, M. Gulias, N.G. Bremeyer, C.C.C. Johansson, B.S.L. Collins, M.J. Gaunt. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1076.

Para ello se llevó a cabo la reacción del sulfóxido **2a** con el ácido metil borónico en las condiciones optimizadas hasta ahora pero añadiendo agua ó tamiz molecular, respectivamente (Tabla 2.5). Así, la presencia de tamiz molecular inhibió totalmente la formación del producto de *orto*-metilación **3a** mientras que al añadir un 5 mol% de agua la reacción procedió con baja conversión (17%). Estos resultados ponen de manifiesto que las trazas de agua presentes en el disolvente y/o medio de reacción son cruciales para conseguir una buena reactividad.

Tabla 2.5. Efecto de trazas de agua en el medio de reacción

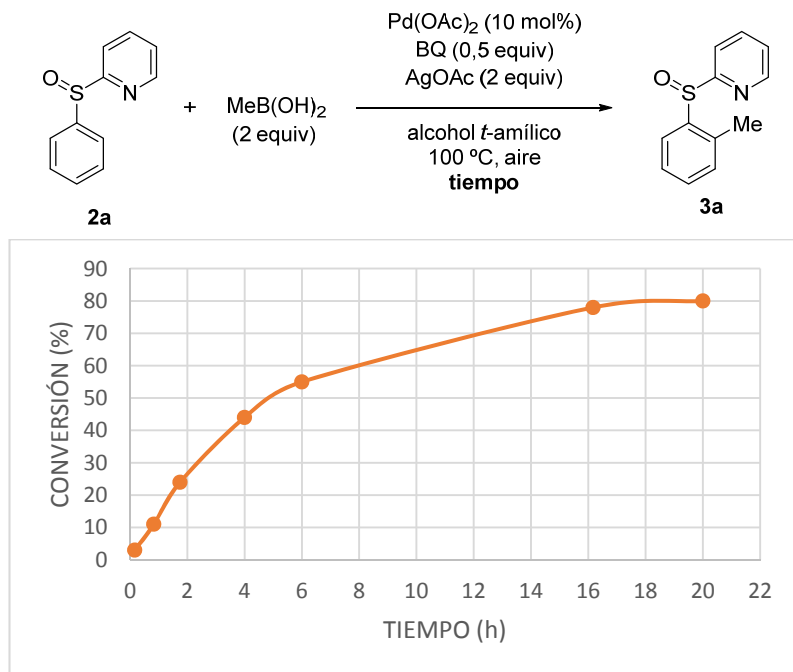


Entrada	Aditivo	Conversión ^a
1	-	82%
2	MS 4Å	< 5%
3	MS 3Å	< 5%
4	H ₂ O ^b	17%

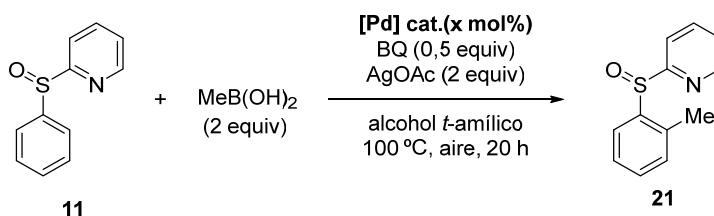
^a Determinado mediante ¹H RMN o GC a partir del crudo de reacción. ^b 5% de H₂O.

En el gráfico 2.1 se recoge la evolución de la reacción con respecto al tiempo en las condiciones optimizadas. El perfil de la gráfica es el típico observado en reacciones catalizadas por metales de transición en las que el catalizador se va desactivando con el tiempo.⁷⁵ Así, se observa una evolución rápida en las primeras horas de reacción, alcanzándose un 55% de conversión a las 6 h, un 70% a las 12 h y un 80% a las 18 h. Por encima de las 18 h la conversión no mejora sustancialmente (83% tras 20 h de reacción).

⁷⁵ a) P. Marécot, A. Akhachane, C. Micheaud, *Appl. Catal. A: Gen.* **1998**, 169, 189. b) P. Albers, J. Pietsch, S. F. Parker, *J. Mol. Cat. Chem.* **2010**, 173, 275.

Gráfico 2.1. Evolución de la reacción con respecto al tiempo

Finalmente, estudiamos el efecto de la fuente de paladio y de la carga catalítica (Tabla 2.6). En las mismas condiciones de reacción optimizadas hasta ahora, pero en presencia de 5 mol% de Pd(OAc)_2 se observó una disminución en la conversión (68%, entrada 2). Este resultado está en consonancia con la gráfica 2.1 donde se observa una desactivación progresiva del catalizador, por lo que ya de esperar que una disminución en la carga catalítica de paladio tenga un efecto muy negativo en la reactividad.

Tabla 2.6. Efecto de la fuente de paladio

Entrada	Catalizador	x mol%	Conversión ^a
1	Pd(OAc) ₂	10	82%
2	Pd(OAc) ₂	5	68%
3	[Pd(CH ₃ CN) ₄](BF ₄) ₂	10	44%
4	Pd(CF ₃ CO ₂) ₂	10	78%

^a Determinado mediante ¹H RMN en el crudo de reacción

Ninguna de las otras especies de paladio usadas, Pd(CH₃CN)₄(BF₄)₂ y Pd(CF₃CO₂)₂ (entradas 3 y 4), mejoraron los resultados obtenidos con Pd(OAc)₂ (entrada 1).

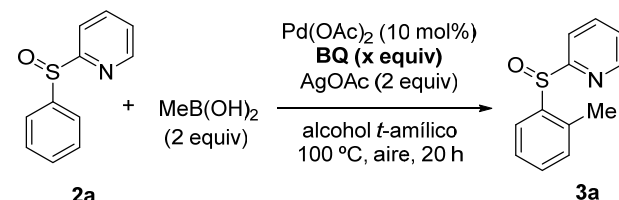
Teniendo en cuenta el importante efecto observado en reacciones de funcionalización C–H utilizando *p*-benzoquinonas diferentemente sustituidas,^{76,71} decidimos examinar en nuestra reacción modelo una pequeña batería de benzoquinonas (Tabla 2.7).⁷³ Así, el empleo de 0.5 equiv. de la 2,5-dimetil-*p*-benzoquinona (entrada 2) o de la 2,6-dimetil-*p*-benzoquinona (entrada 3) proporcionaron el producto *orto*-metilado con una conversión del 73% y del 77%, respectivamente, siendo ambas conversiones ligeramente menores a la obtenida con *p*-benzoquinona (entrada 1).

Una vez establecida la *p*-benzoquinona como el co-oxidante idóneo para la reacción del sulfóxido **2a** con el ácido metilborónico, decidimos volver a estudiar la carga catalítica óptima de co-oxidante en las nuevas condiciones de reacción (en presencia de AgOAc en vez de Ag₂O), observándose nuevamente una mayor reactividad en presencia de 0.5 equiv. de benzoquinona (entrada 1). Para cantidades inferiores (entrada 4) o superiores (entrada 5) proporcionaron conversiones inferiores.

⁷⁶ a) M. S. Chen, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1346. b) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc Chem Res.* **2012**, 45, 936.

⁷¹ K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9651.

⁷³ Estudios realizados conjuntamente con la Dra. M^a Ángeles Fernández Ibáñez

Tabla 2.7. Estudio de distintas benzoquinonas

Entrada	benzoquinona	equiv.	Conversión ^a
1		0,5	82%
2		0,5	73%
3		0,5	77%
4		0,2	73%
5		2	77%

^a Determinado mediante ¹H RMN o por GC en el crudo de reacción.

Llegado a este punto y teniendo en cuenta que la reacción modelo del sulfóxido **2a** con el ácido metil borónico proporcionaba en las condiciones optimizadas una conversión del 82%, decidimos aumentar las cantidades de oxidante y de ácido metil borónico. En la Tabla 2.8 se recogen los resultados de dicho estudio, detectándose el producto *orto*-metilado **3a** con una conversión del 91% cuando se utilizaron 3 equiv. de AgOAc (entrada 2). Empleando 4 equiv. de AgOAc la conversión no varió sustancialmente respecto al uso de 3 equiv.. Por otra parte, al aumentar la cantidad de ácido metil borónico a 3 equiv.

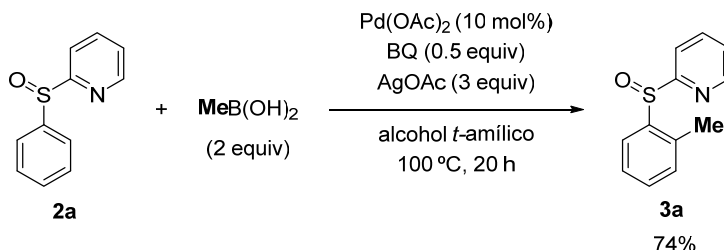
se obtuvo el producto *orto*-metilado con una conversión del 90% (entrada 4), muy similar a la observada utilizando 2 equiv.

Tabla 2.8. Optimización de las cantidades de AgOAc y de ácido metil borónico.

Entrada	MeB(OH) ₂ (x equiv.)	AgOAc (y equiv.)	Conversión ^a
1	2	2	82%
2	2	3	91%
3	2	4	90%
4	3	3	90%

^a Determinado mediante ¹H RMN o por GC en el crudo de reacción.

En resumen, en el Esquema 2.18 se muestran las condiciones óptimas para la reacción modelo entre el sulfóxido **2a** y el ácido metil borónico (2 equiv.). La reacción empleando 10 mol% de Pd(OAc)₂, 0.5 equiv. de BQ y 3 equiv. de AgOAc a 100 °C durante 20 h en alcohol terc-amílico, proporcionó el sulfóxido *orto*-metilado **3a** con un 74% de rendimiento aislado tras purificación cromatográfica.



Esquema 2.18

Con estas condiciones optimizadas decidimos estudiar otros ácidos borónicos alifáticos. La reacción del sulfóxido **2a** con el ácido butil borónico

proporcionó el producto *orto*-butilado **3k** con tan sólo un 17% de conversión (Tabla 2.9, entrada 1). Este resultado no fue del todo inesperado ya que tratándose de un organoborano con hidrógenos en posición beta, la reacción de β -eliminación de hidrógeno puede competir fácilmente con el proceso de alquilación.⁶¹ En nuestro caso esta reacción secundaria parece estar claramente favorecida.

Tabla 2.9. Reacción con el ácido butilborónico.

Entrada	Disolvente	Conversión ^a
1	alcohol <i>terc</i> -amílico	17%
2	2,2,5,5-tetrametil-THF	36%
3	metoxi-ciclopentano	13%
4	2,5-dimetil-THF	14%

^a Determinado mediante ¹H RMN o GC en el crudo de reacción

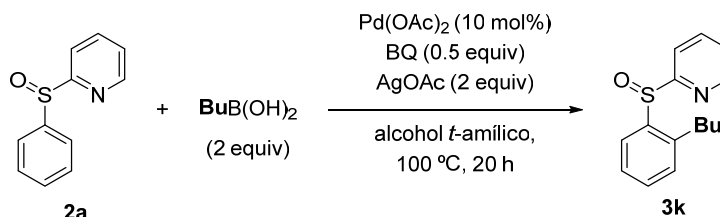
Para intentar minimizar esta reacción secundaria de β -eliminación se emplearon disolventes derivados de THF sustituidos, ya que era conocido que podían contribuir a ralentizar dicha reacción.⁷⁷ Así, el empleo de 2,2,5,5-tetrametil-tetrahidrofurano (entrada 2) proporcionó el compuesto deseado con un 36% de conversión, sustancialmente mayor al obtenido empleando el alcohol *terc*-amílico, pero lejos de tener valor sintético. También se utilizaron otros disolventes análogos como el metoxiciclopentano (entrada 3) y el 2,5-dimetil-tetrahidrofurano (entrada 4). Sin embargo, el producto butilado se obtuvo con una baja conversión muy similar a la obtenida con el alcohol *terc*-amílico.

Para ampliar la utilidad sintética de la reacción decidimos evaluar la reacción de acoplamiento de nuestro sulfóxido **2a** con ácidos borónicos aromáticos, lo que proporcionaría productos biarílicos. La síntesis de

⁶¹ X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12634.

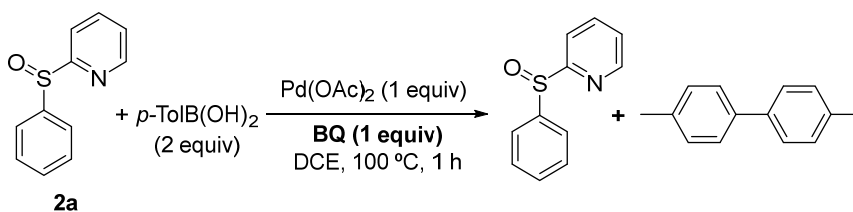
⁷⁷ Wang, D.-H.; Wasa, M.; Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 7190.

compuestos biarílicos es particularmente importante ya que estas estructuras están presentes en un gran número de compuestos con actividad biológica, así como en diversos materiales de gran interés.⁷⁸ Desgraciadamente, no se observó evolución al tratar el sulfóxido **2a** y ácido *p*-tolilborónico en las condiciones óptimas de reacción (Esquema 2.19). Esta misma falta de reactividad se observó en presencia de otras fuentes de paladio,⁷⁹ disolventes⁸⁰ y oxidantes.⁸¹



Esquema 2.19

Ante esta falta de reactividad procedimos a estudiar la reacción en presencia de cantidades estequiométricas de paladio. Así, la reacción del sulfóxido **2a** en presencia de ácido *p*-tolil borónico (2 equiv.), Pd(OAc)₂ (1 equiv.) y BQ (1 equiv.) proporcionó el producto de partida inalterado junto al producto de homoacoplamiento del ácido *p*-tolil borónico (Esquema 2.20). La presencia del producto de homoacoplamiento parece indicar que la etapa de activación del enlace C–H es más lenta que la etapa de transmetalación entre el ácido borónico aromático y Pd(OAc)₂.



Esquema 2.20

Para apoyar esta hipótesis llevamos a cabo la reacción estequiométrica en dos pasos; es decir, en un primer paso la reacción con Pd(OAc)₂ para promover la reacción de *orto*-paladación y a continuación añadir el reactivo de boro. Así, llevamos a cabo la reacción estequiométrica entre el sulfóxido **2a** y 1 equiv. de

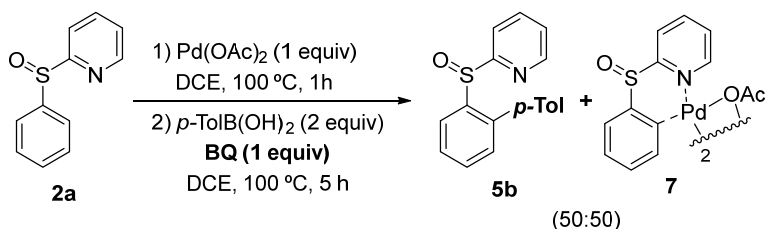
⁷⁸ a) J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359. b) D. A. Horton, G. T. Bourne, M. L. Smythe, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.

⁷⁹ Pd(OAc)₂, [Pd(CH₃CN)₄](BF₄)₂, PdCl₂, Pd(CF₃CO₂)₂

⁸⁰ Dicloroetano, alcohol *t*-amílico, acetonitrilo, tetrahidrofurano.

⁸¹ Ag₂CO₃, Cu(OAc)₂, K₂S₂O₈, PhI(OAc)₂, Cu(OAc)₂, Ag₂O, triflato de *N*-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio.

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en DCE durante 1 h a 100 °C. Posteriormente, se añadió ácido *p*-tolil borónico (2 equiv.) y BQ (1 equiv.) y la mezcla se agitó durante 5 h a 100 °C (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

En estas condiciones se observó la formación del intermedio paladaciclo **7**⁸² y el producto deseado de *orto*-arilación **5b** en una proporción 1:1, junto con trazas del sulfóxido **2a**. De nuevo, confirmamos la necesidad de utilizar la benzoquinona en la reacción con el ácido borónico, ya que en su ausencia sólo se observó la formación del complejo de carbopaladación.

Estos resultados parecen apoyar nuestra hipótesis de que la reacción no proporciona el compuesto *orto*-arilado **5b** porque el paso de activación del enlace C–H es más lento que el paso de transmetalación entre el ácido borónico y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Por lo tanto, decidimos evaluar el efecto de otros reactivos de boro ya que cabía esperar que la velocidad de la transmetalación se viese afectada por la naturaleza del organoborano. En este contexto existían varios precedentes en reacciones de activación C–H con organoboranos^{83 61,68,69},⁸⁴ que indicaban la mayor eficacia de utilizar organoboranos estéricamente más congestionados ya que ralentizan la etapa de transmetalación. En primer lugar, al igual que hicimos con anterioridad y siguiendo un mismo patrón de trabajo, estudiamos la reacción en su versión estequiométrica. Así, empleando como producto de partida el sulfóxido **2a** y 1 equiv. de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y BQ en DCE a 100 °C evaluamos dos organoboranos aromáticos distintos (Esquema 2.22). La reacción en presencia de 2 equiv. de fenilboronato de neopentilo o de feniltrifluoroboronato de potasio condujo a la formación del producto *orto*-arilado **5a** con un 50% y 17% de conversión, respectivamente, y en ningún caso se

⁸² Una discusión más detallada sobre la formación de este complejo se indica en el apartado 2.5.

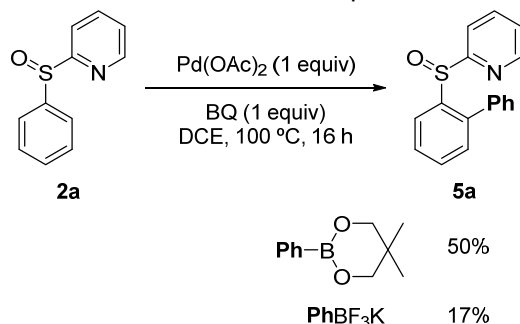
⁶¹ X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.

⁶⁸ R. Giri, N. Mangel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.

⁶⁹ D.-H. Wang, T.-S. Mei and J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.

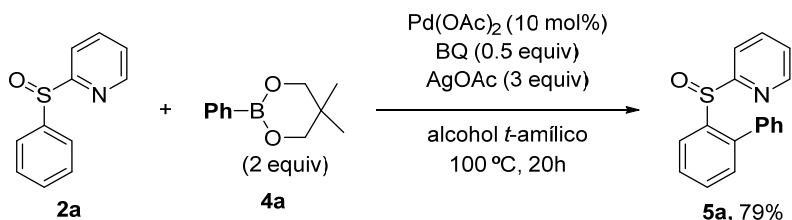
⁸⁴ M. J. Tredwell, M. Gulias, N. G. Bremeyer, C. C. C. Johansson, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1076.

detectó el producto de homoacoplamiento. A raíz de estos resultados decidimos continuar el estudio con el fenilboronato de neopentilo.



Esquema 2.22

Una vez elegido el reactivo de boro más apropiado, llevamos a cabo la reacción con una cantidad subestequiométrica de Pd(OAc)₂ en las condiciones previamente optimizadas con el ácido metil borónico, pero empleando en este caso fenilboronato de neopentilo. Así, la reacción entre el sulfóxido **2a** y el fenilboronato de neopentilo (2 equiv.) catalizada por Pd(OAc)₂ (10 mol%) en presencia de BQ (0,5 equiv.) y AgOAc (3 equiv.) en alcohol *t*-amílico a 100 °C durante 20 h proporcionó el producto *orto*-fenilado **5a** con un 79% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 2.23).



Esquema 2.23

La conversión y el rendimiento aislado en el producto *orto*-fenilado es mayor en condiciones catalíticas que estequiométricas, sugiriendo que el papel de la sal de plata en la reacción no se limita a reoxidar el Pd(0), sino que debe influir en la etapa de transmetalación⁸⁵ o en el paso de activación del enlace C–H.⁸⁶ Así, exploramos el efecto de disminuir la cantidad de plata (Tabla 2.10), observándose una disminución de la conversión al reducir la cantidad de plata a 2 equiv. (entrada 1), mientras que el aumento a 4 equiv. no se tradujo en una mejora significativa (entrada 3).

⁸⁵ a) J.-I. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756. b) G. Zou, Y. K. Reddy, J. R. Falck, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7213. c) *Silver in Organic Chemistry*, M. Harmata, P. A. Wender, Ed. Wiley & Sons **2010**.

⁸⁶ M. Anand, R. B. Sunoj, H. F. Schaefer III, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5535.

Tabla 2.10. Efecto de la cantidad de AgOAc.

Entrada	AgOAc (equiv.)	Conversión ^a	Rendimiento aislado ^b
1	2	70%	62%
2	3	93%	79%
3	4	95%	77%

^a Determinado mediante GC en el crudo de reacción. ^b Tras purificación por cromatografía en columna.

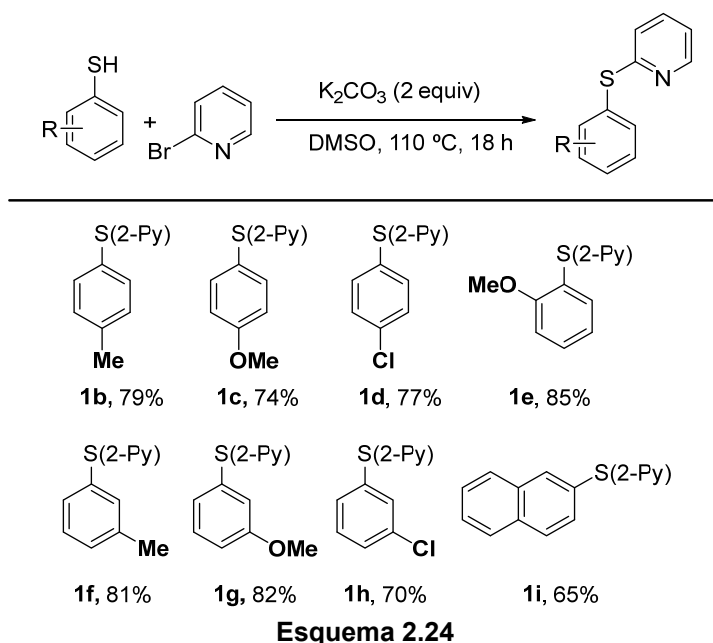
Finalmente, en estas condiciones optimizadas de reacción se estudió la reacción con el éster fenil borónico derivado del pinacol (Tabla 2.11). Sin embargo, el rendimiento fue muy inferior (25%) al obtenido previamente con el fenilboronato de neopentilo.

Tabla 2.11. Reacción con otros ésteres borónicos.

Entrada	Éster de boro	Rendimiento ^a
1		79%
2		25%

2.3.2. Alcance Estructural

Para estudiar el alcance estructural con respecto a la sustitución en el anillo aromático del sulfóxido se procedió a sintetizar una batería de aril 2-piridilsulfóxidos. La mayoría de los sustratos se sintetizaron siguiendo el procedimiento empleado anteriormente para la síntesis del fenil 2-piridil sulfóxido (**2a**).^{18,87} Este método implica una primera etapa de sustitución nucleófila aromática entre tioles aromáticos y la 2-bromopiridina en medio básico (Esquema 2.24) y una posterior reacción de oxidación con MCPBA. Siguiendo este método se obtuvieron los correspondientes aril 2-piridil tioéteres con diferentes sustituyentes electrón-dadores (Me, OMe) o electrón-aceptores (Cl) en las posiciones orto, meta y para del anillo aromático (**1b-1i**) con buenos rendimientos (65-85%, Esquema 2.24).



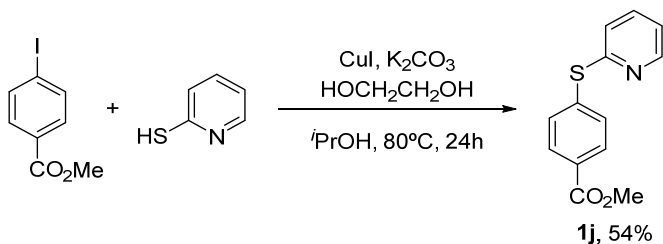
Sin embargo, esta estrategia de síntesis es infecaz cuando el tiofenol tiene un sustituyente fuertemente desactivante como CO₂Me, debido seguramente a la baja nucleofilia del tiolato resultante. Así, el 4-[(2-piridil)sulfinil]benzoato de metilo **1j** se obtuvo siguiendo el procedimiento alternativo descrito por el grupo

¹⁸ b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676.

⁵¹ A. García -Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

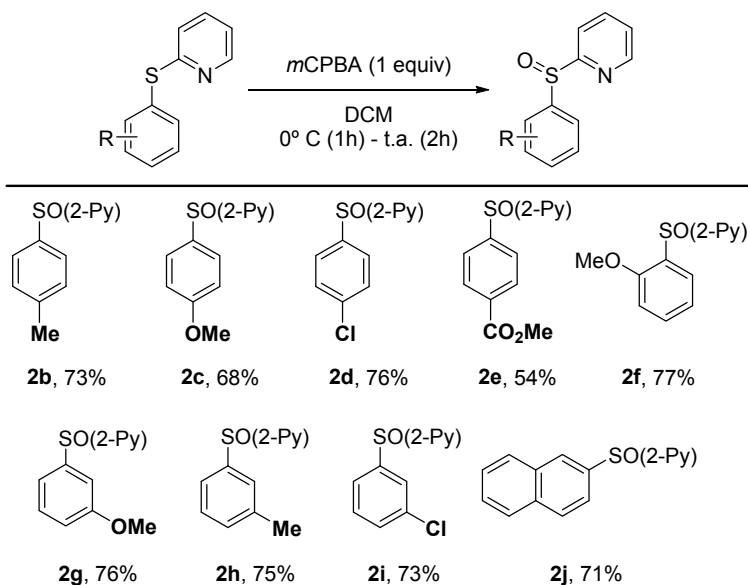
⁸⁷ Tesis doctoral *Olefinación C-H catalizada por paladio de compuestos aromáticos coordinada por grupos de azufre coordinantes* por Alfonso García Rubia, **2012**.

de Buchwald⁸⁸ consistente en la reacción de acoplamiento entre el 4-iodobenzoato de metilo y la 2-mercaptopiridina catalizada por cobre para dar lugar al producto deseado **1j** con un rendimiento del 54% (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

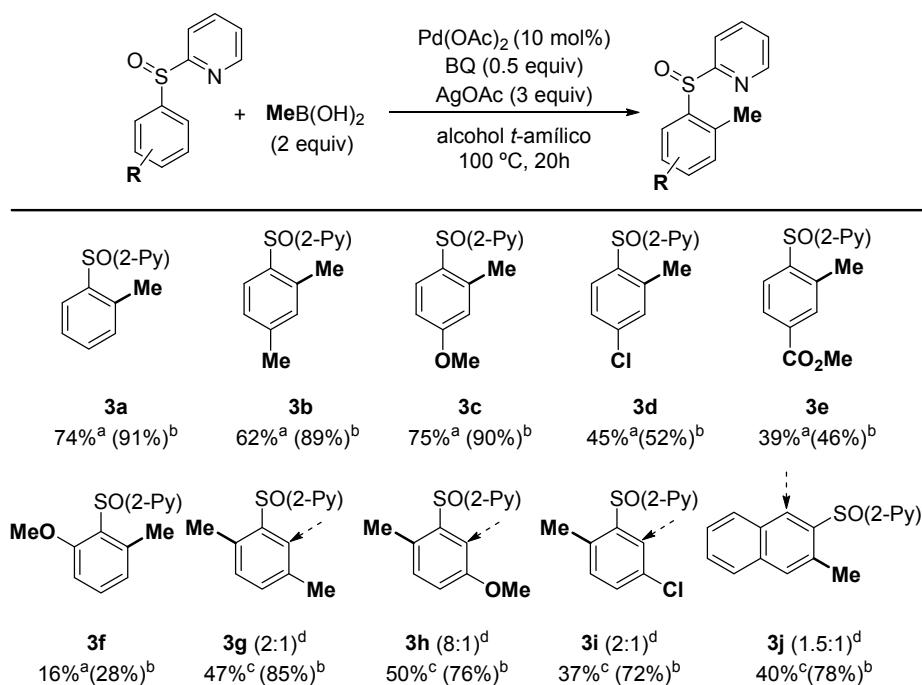
Finalmente, la oxidación con *m*CPBA (1 equiv.) de todos los tioéteres anteriores condujo a los correspondientes sulfóxidos (**2b-2j**) con buenos rendimientos (68-77%, Esquema 2.26).



Esquema 2.26

Con esta batería de aril 2-piridil sulfóxidos se procedió a examinar el alcance estructural de la reacción de metilación con el ácido metilborónico. Se emplearon las condiciones ya optimizadas para el sulfóxido modelo fenil 2-piridil sulfóxido (**2a**). Los resultados se muestran en el Esquema 2.27.⁷³

⁸⁸ F. Y. Kwong, S. L. Buchwald, *Org Lett.*, **2002**, 4, 3517.



^a Rendimiento en producto aislado. ^b Conversión determinada por ¹H-RMN. ^c Rendimiento del regioisómero mayoritario

^d Relación de mezcla de regioisómeros en el crudo de reacción (el regioisómero indicado es el mayoritario).

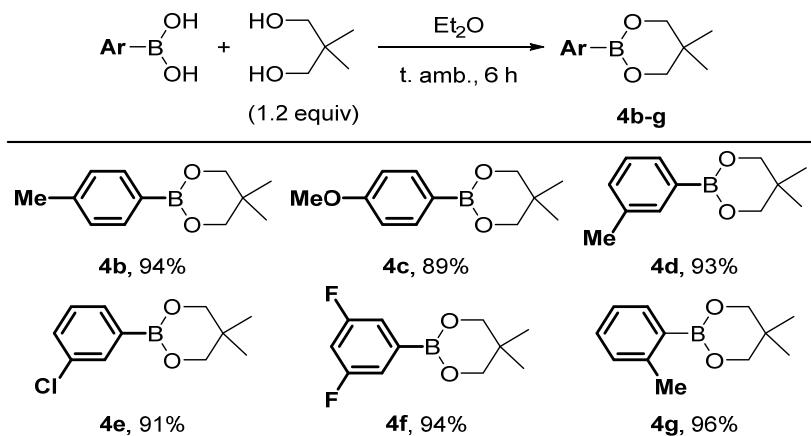
Esquema 2.27

De este estudio con distintos aril 2-piridil sulfóxidos se deduce que la reacción es bastante sensible a efectos estéricos y electrónicos en el arilo. cuando el arilo está sustituido con grupos electrón-dadores (Me, OMe) en posición *para* los productos *orto*-metilados se obtuvieron con buenas conversiones y rendimientos aislados (productos **3b** y **3c**). Sin embargo, la conversión disminuye muy significativamente cuando los sustituyentes son electrón-atractores como en el caso de **3d**, con un grupo cloro, y de **3e** con un éster en posición *para*, proporcionando los productos metilados con un 45 y 39%, respectivamente. Igualmente, se obtuvo un bajo rendimiento a partir del sulfóxido *orto*-sustituido (producto **3f**, rendimiento 16%), mientras que los derivadas *meta*-sustituidos condujeron a mezclas de los dos regioisómeros posibles, siendo siempre mayoritario el de menor congestión esférica (productos **3g-3j**). Éstos pudieron obtenerse puros tras purificación cromatográfica con rendimientos moderados (37-50%).

Por otro parte, examinamos el alcance estructural de la reacción de arilación de distintos sulfóxidos con una batería de arilboronatos de neopentilo. La

⁷³ Estudios realizados conjuntamente con la Dra. M^a Ángeles Fernández Ibáñez

síntesis de los arilboronatos de neopentilo se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía,⁸⁹ consistente en la reacción del correspondiente ácido borónico con el 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (Esquema 2.28). Siguiendo este protocolo sintetizamos arilboronatos de neopentilo con sustituyentes atractores y donadores de electrones en diferentes posiciones (*orto*, *meta*, *para*) con buenos rendimientos.

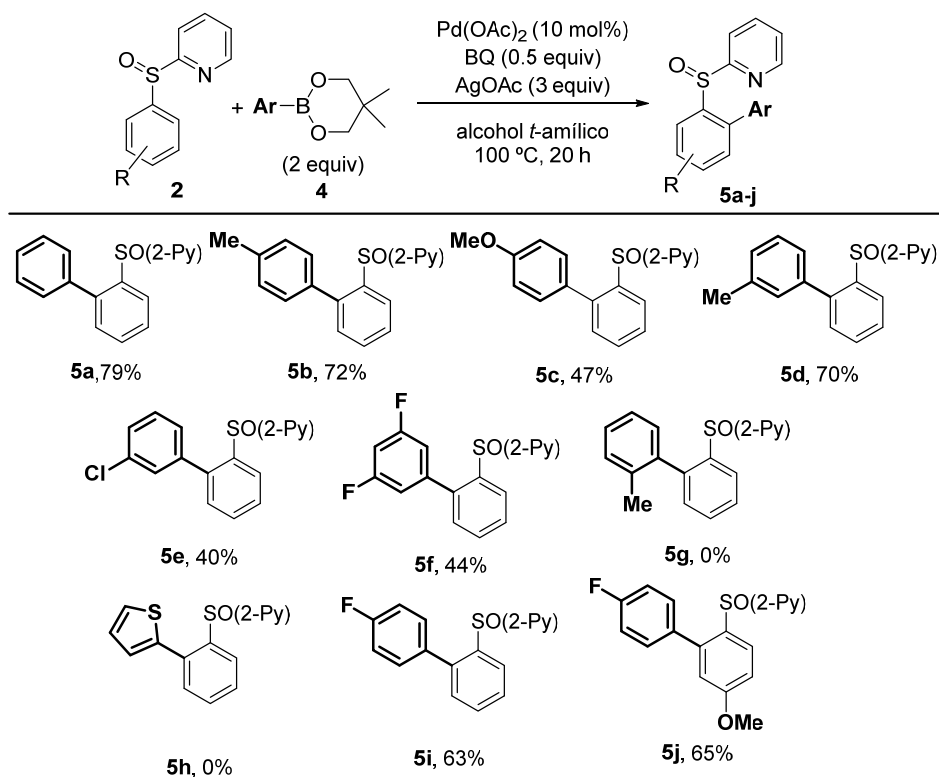


^a Rendimientos en producto crudo

Esquema 2.28

Estos arilboronatos de neopentilo **4b-g**, así como otros boronatos comerciales, se trataron con el fenil 2-piridil sulfóxido (**2a**) en las condiciones previamente optimizadas para la reacción de arilación con el fenilboronato de neopentilo **4a** (Esquema 2.29).

⁸⁹ Q, Liu, G. Li, J. He, J. Liu, P. Li, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3371.



Esquema 2.29

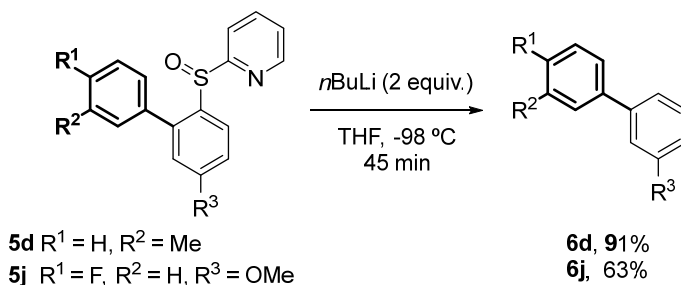
En términos generales se observa que la reacción procede con rendimientos aceptables o buenos tanto con arilboronatos con sustituyentes atractores como donadores de electrones. Así, la reacción de arilboronatos con sustituyentes en posición *para* proporcionó los sulfóxidos deseados con un 47-72% de rendimiento aislado (productos **5b**, **5c**, **5i**).

En el caso de los arilboronatos sustituidos en posición *meta* los resultados fueron similares, obteniéndose los derivados *orto*-arilados **5d**, **5e**, **5f** con un rendimientos del 70%, 40% y 44%, respectivamente. Por el contrario, cuando se empleó el arilbonato con un sustituyente en posición *orto* (2-metil-fenilboronato de neopentilo) la reacción no tuvo lugar (**5g**). Tampoco se observó reacción a partir del tiofenilboronato de neopentilo, recuperándose el producto de partida inalterado (**5h**).

Por último, evaluamos el sulfóxido **2c**, con un grupo OMe en la posición *para*, en la reacción de arilación con el *p*-fluorofenilboronato, aislándose el correspondiente sulfóxido *orto*-arilado **5j** con un 65% de rendimiento. Es interesante comentar que en ningún caso se obtuvieron productos de diarilación.

2.4. ELIMINACIÓN DEL GRUPO 2-PIRIDILSULFINILO

El intercambio sulfóxido-litio por reacción entre reactivos organolíticos y sulfóxidos aromáticos es una reacción bien estudiada.^{90,51,91} Elegimos como sustratos para explorar la eliminación del grupo 2-piridilsulfinilo los sulfóxidos **5d** y **5j**, obtenidos tras la arilación con los correspondientes arilboronatos de neopentilo. Así, la reacción de los sulfóxidos **5d** y **5j** con *n*-BuLi (2 equiv.) en THF a -98 °C durante 45 min proporcionó los biarilos desulfinilados con buenos rendimientos (91% para **6d** y del 63% para **6j**, Esquema 2.30).



Esquema 2.30

En definitiva, se ha desarrollado un método de síntesis de biarilos *orto*-sustituídos siguiendo un proceso en tres etapas: a) introducción del grupo 2-piridilsulfinilo, b) etapa de *orto* arilación C–H catalizada por Pd y c) reacción de desulfinilación.

2.5. INTERPRETACIÓN MECANÍSTICA

Para obtener información mecanística sobre esta reacción de funcionalización C–H empleando el grupo 2-piridilsulfinilo como grupo director, llevamos a cabo estudios competitivos entre sulfóxidos con diferente naturaleza electrónica en el anillo aromático, experimentos de marcaje isotópico en la

⁹⁰ a) S. Ogawa, N. Furukawa, K. Matsumura, H. Fujihara, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5723. b) J. Clayden, D. Mitjans, L. H. Youssef, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5266. c) J.L.G. Ruano, M.A. Fernández-Ibáñez, M. C. Maestro, M. M. J. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1796. d) J. L. G. Ruano, M.A. Fernández-Ibáñez, J.A. Fernández-Salas, M. C. Maestro, P. Marqués-López, M. M. J. Rodríguez-Fernández, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1200.

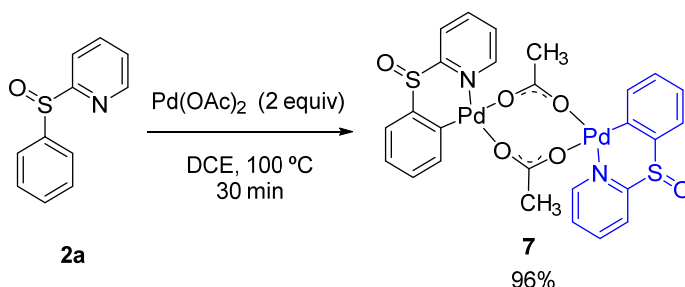
⁵¹ A. García-Rubia, M. Á. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.

⁹¹ a) H. Ritcher, S. Beckendorf, O. García Mancheño, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 295. b) M. Yu, Z. Liang, Y. Wang, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4987.

posición reactiva *orto*, así como estudios encaminados al esclarecimiento del modo de coordinación del grupo 2-piridilsulfinilo al átomo de paladio.

a) Coordinación con el paladio: formación del paladaciclo

Potencialmente el grupo 2-piridilsulfinilo puede coordinarse al átomo de paladio a través del oxígeno sulfinílico,⁹² del átomo de azufre⁹³ o del nitrógeno piridínico.^{44,51} En primer lugar decidimos abordar esta cuestión mediante la reacción del sustrato con un equiv. de paladio. Así, examinamos la reacción estequiométrica entre el sulfóxido **2a** y Pd(OAc)₂ en DCE a 100 °C en ausencia de oxidante. Tras media hora se observó un precipitado amarillento en el medio de reacción, cuya caracterización por RMN sugería que se trataba de un complejo de *orto*-ciclopaladación (Esquema 2.31). Afortunadamente, proporcionó la obtención de cristales aptos para el análisis estructural por difracción de Rayos X mediante una evaporación lenta a temperatura ambiente de una disolución del complejo en mezcla DCE/heptano. La estructura del paladacíclico **7** determinada de forma inequívoca mediante difracción de rayos X se indica en la Figura 2.1.



Esquema 2.31

El complejo **7** tiene una estructura dimérica a través de puentes acetato, donde como cabía esperar el átomo de paladio muestra una geometría plano-cuadrada. El átomo de paladio se encuentra coordinado al nitrógeno piridínico y al carbono en posición *orto* del areno, formándose un paladaciclo de seis eslabones. La longitud del enlace Pd-C (2.02 Å) es muy similar a la de otros

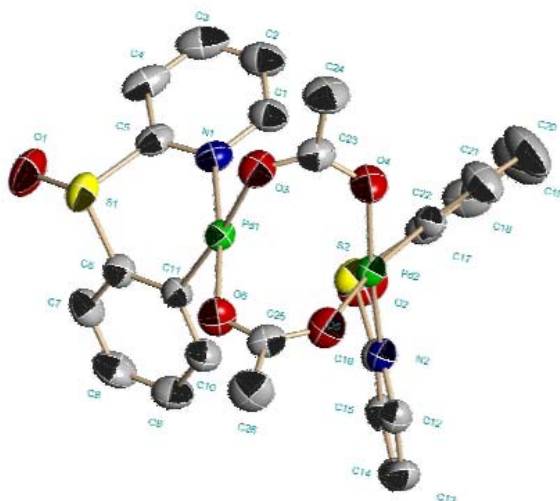
⁹² a) S. Tao, S. Saaby, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2435. b) L. A. Paquette, F. Fabris, J. Tae, J. C. Gallucci, J. E. Hofferberth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3391. c) I. Alonso M. Alcami, P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4576.

⁹³ *Palladacycles: Synthesis, Characterization and Applications*, J. Dupont, M. Pfeffer, Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. **2008**.

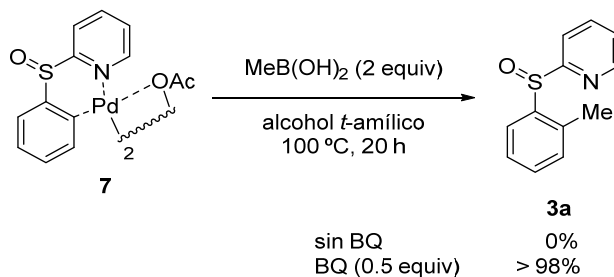
⁵¹ A. García -Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.

paladaciclos de seis miembros descritos en la bibliografía.⁹⁴ Este complejo demuestra que el grupo 2-piridilsulfinilo ejerce como grupo director a través de la coordinación del nitrógeno piridínico.

Figura 2.1. Estructura de Rayos X del paladaciclo 7.



Una vez aislado el paladaciclo **7** procedimos a estudiar su reactividad. Así, no se observó reacción al tratar el paladaciclo **7** con ácido metilborónico en alcohol *t*-amílico a 100 °C durante 20 h. Teniendo en cuenta el papel crucial de la BQ en el proceso de activación C-H, llevamos a cabo la reacción en presencia de 0.5 equiv. de BQ en alcohol *t*-amílico a 100 °C. En este caso sí se obtuvo el producto *orto*-metilado con una conversión prácticamente completa (Esquema 2.32).



Esquema 2.32

⁹⁴ G. A. Sim, L. E. Sutton, *Molecular Structure by Diffraction Methods, Volumen 2*, Ed. Pergamon, 1973.

Esta reacción se estudió a continuación a distintas temperaturas (Tabla 2.12). El producto *orto*-metilado **3a** se obtuvo también con excelente rendimiento a 80 °C (entradas 3). Por el contrario la conversión fue muy inferior a 60 °C (75%, entrada 2) y no se observó reacción a temperatura ambiente (entrada 1).

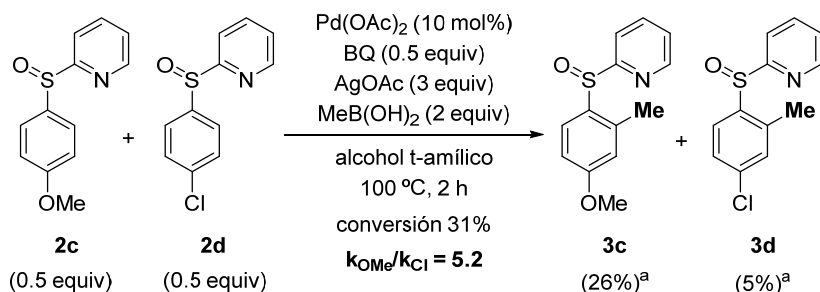
Tabla 2.12. Efecto de la temperatura en la reacción del paladaciclo 7.

Entrada	Temperatura	Conversión
1	t. amb.	0%
2	60 °C	75%
3	80 °C	>98%
4	100 °C	>98%

b) Estudio cinético competitivo

Con objeto de evaluar la influencia de la naturaleza electrónica del anillo aromático en la velocidad de reacción, se estudió la reacción de una mezcla equimolecular de dos 2-piridilsulfóxidos electrónicamente diferentes (uno rico en electrones y otro pobre) con el ácido metilborónico. Así, la reacción del sulfóxido **2c** (con el sustituyente electro-donador *p*-OMe) y **2d** (con el sustituyente electrón-aceptor *p*-Cl), con ácido metilborónico (2 equiv.) catalizada por Pd(OAc)₂ (10mol%), en presencia de BQ (0.5 equiv.) y AgOAc (3 equiv.) en alcohol *t*-amílico, se detuvo tras 2h a 100 °C (Esquema 2.33). En estas condiciones se observó una conversión parcial del 31%, siendo muy mayoritaria la metilación en el anillo aromático más rico en electrones (producto **3c**, *k*_{OMe}/*k*_{Cl} 5.2).

La mayor velocidad de reacción del sustrato más rico en electrones sugiere la participación de un mecanismo con cierto componente de sustitución electrófila aromática en la paladación del enlace C–H en posición *orto*.



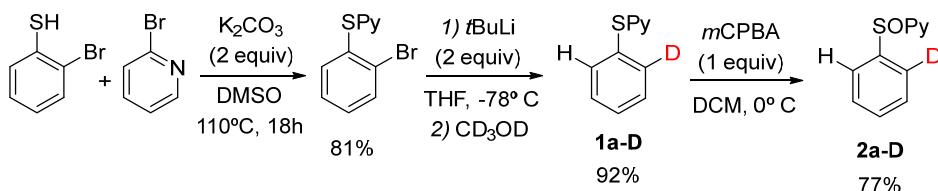
^a Proporción determinada por ¹H RMN en el crudo de reacción

Esquema 2.33

c) Determinación del efecto isotópico cinético intramolecular H/D

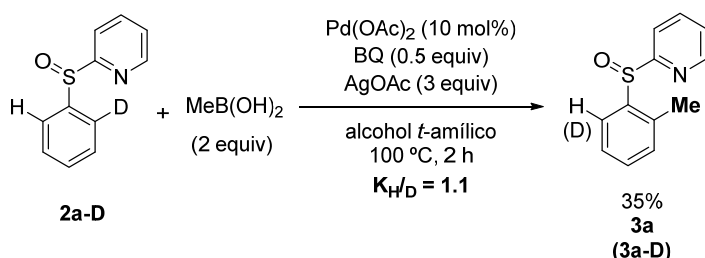
A continuación nos planteamos estudiar el efecto isotópico cinético intramolecular H/D a partir del sulfóxido monodeuterado **2a-D**.

Para la síntesis de dicho sulfóxido se preparó primero el 2-bromofenil 2-piridiltioéter por reacción de sustitución nucleófila aromática entre el 2-bromo benzotiol y la 2-bromopiridina. La posterior reacción de intercambio Br/Li con 2 equiv. de *t*-BuLi (en THF a -78 °C) y posterior adición de metanol deuterado proporcionó el tioéter deuterado **1a-D** con un 92% de rendimiento y un 95% de deuteración en la posición *orto*. Finalmente, la oxidación de **1a-D** con 1 equiv. de *m*CPBA condujo al sulfóxido deuterado deseado **2a-D** con un 77% de rendimiento (Esquema 2.34).

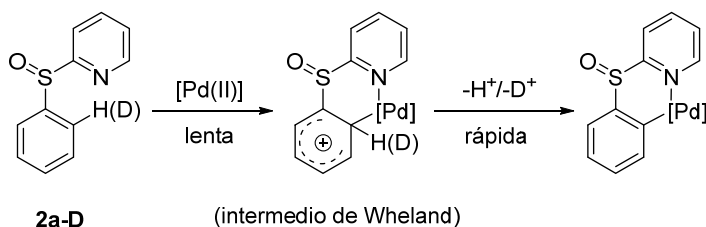


Esquema 2.34

El producto **2a-D** se sometió a la reacción estándar de *orto*-metilación empleando 2 equiv. de ácido metil borónico, 10 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presencia de BQ y AgOAc a 100 °C en alcohol *t*-amílico (Esquema 2.35). La reacción se detuvo al cabo de 2 h (conversión del 35%) y tras purificación cromatográfica se analizó por ¹H-RMN el producto *orto*-metilado **3a**, encontrándose que estaba formado por una mezcla prácticamente equimolecular de producto deuterado y sin deutar (K_{H/D} es 1.1).



Este valor tan bajo refleja la ausencia de efecto isotópico cinético intramolecular lo que sugiere que la ruptura del enlace C–H no es el paso limitante de la reacción.⁹⁵ Este resultado podría explicarse mediante la participación de un mecanismo de paladación en dos etapas (Esquema 2.36), vía paladación electrófila (etapa lenta) y recuperación de la aromaticidad (etapa rápida), lo que también está de acuerdo con la mayor reactividad observada en los aril sulfóxidos con sustituyentes dadores de electrones.

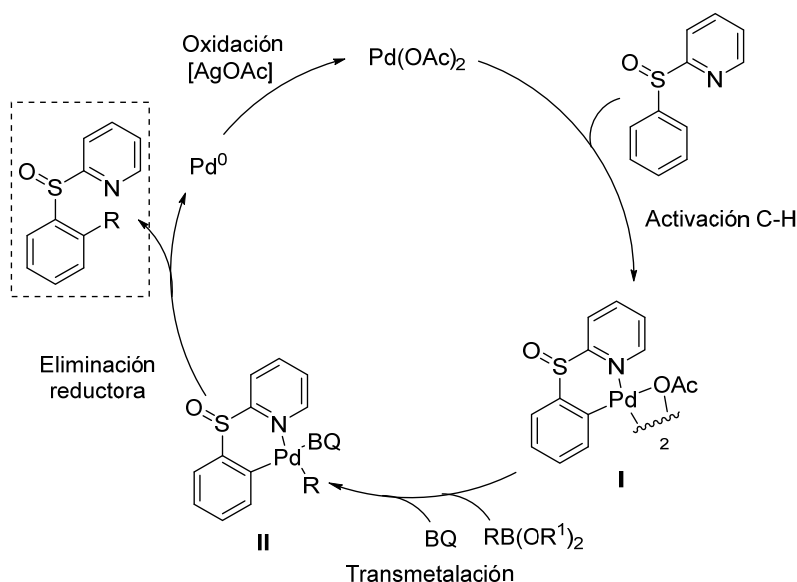


d) Modelo mecanístico

Acorde con estos estudios, en la Esquema 2.37 se muestra un modelo mecanístico muy simplificado para la reacción de C–H activación y acoplamiento cruzado con reactivos de boro. El ciclo se iniciaría con un proceso de activación C–H mediante paladación electrófila, con formación del paladaciclo de seis miembros **I** estabilizado por coordinación del nitrógeno piridínico. A continuación tendría lugar el proceso de transmetalación con la especie de boro que en presencia de la *para*-benzoquinona daría lugar al complejo **II**. Finalmente, la eliminación reductora del paladaciclo **II** proporcionaría el producto final y una especie de Pd (0) que se reoxidaría a Pd (II) por reacción con AgOAc.^{71,96,97}

⁹⁵ E. M. Simmons, J. F. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3066.

⁹⁶ K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11904.



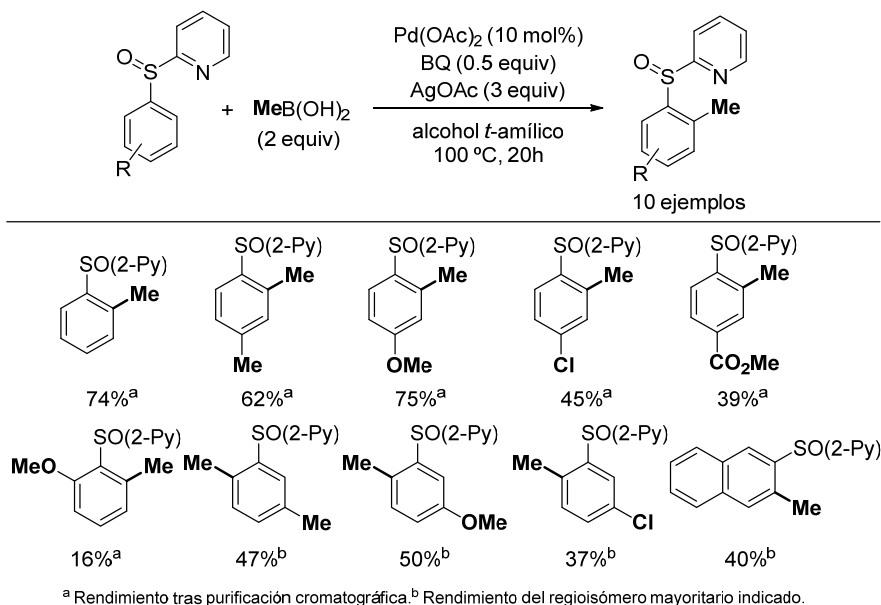
2.6. Conclusiones

- 1a.** Se ha desarrollado un método eficaz para la reacción de orto-metilación y orto-arilación de arenos con organoboranos catalizada por paladio. Este método se basa en la utilización del grupo 2-piridilsulfinilo como grupo director.
- 1b.** La reacción con el ácido metilborónico catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en presencia de benzoquinona y Ag_2O como oxidante (en alcohol t-amílico a 100 °C) proporciona los productos *orto*-metilados con rendimientos variables dependiendo de la posición y tipo de sustituyente en el anillo aromático. Los rendimientos más elevados se obtuvieron con los arenos sustituidos en posición *para* con sustituyentes electrón-dadores. La reacción también es compatible con arenos sustituidos en posición *meta*, obteniéndose como regioisómero mayoritario el correspondiente a la funcionalización C-H estéricamente menos impedida. Por el contrario, la reacción tiene lugar con un bajo rendimiento en sulfóxidos sustituidos en la posición *orto* (Esquema 2.38).

^{1f} T. W. Lyons, M. S. Sanford *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.

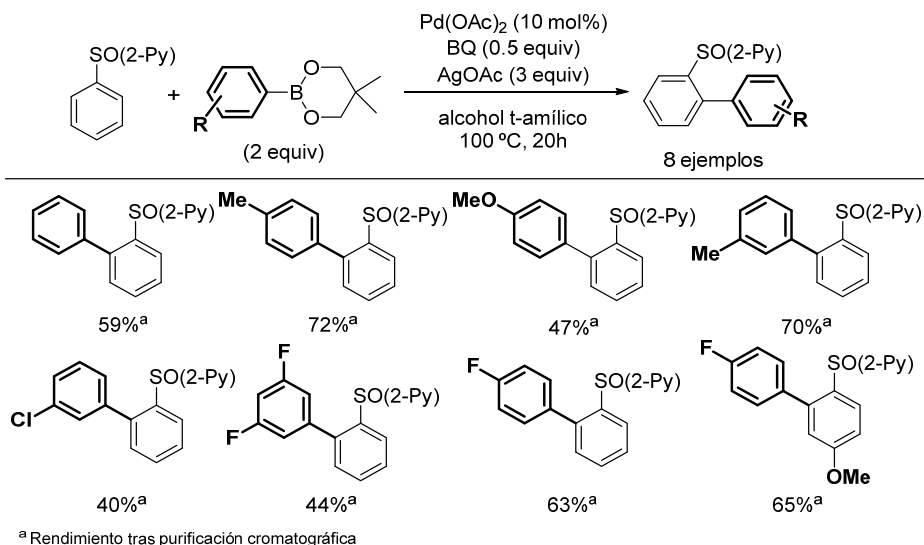
⁷¹ K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9651.

⁹⁷ a) B. J. Li, S. L. Tian, Z. Fang, Z. J. Shi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115. b) B. J. Li, S. D. Yang, Z. J. Shi, *Synlett* **2008**, 949. c) G. Brasche, J. García-Fortanet, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207.



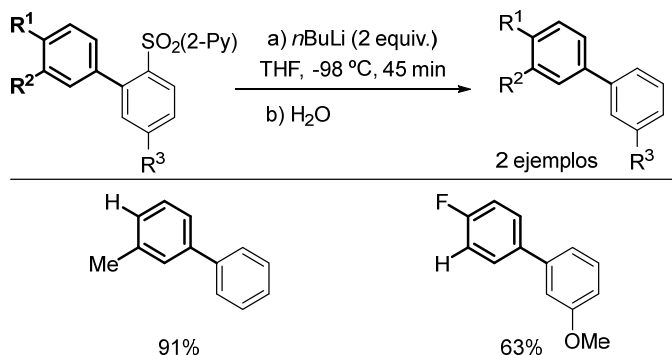
Esquema 2.38

1c. En las mismas condiciones la reacción de funcionalización C-H con arilboronatos proporcionó los correspondientes compuestos biarílicos con rendimientos de moderados a buenos. La reacción tiene lugar de forma eficiente tanto con arilboronatos con sustituyentes atractores como donadores de electrones en posición *para* o *meta* (Esquema 2.39).



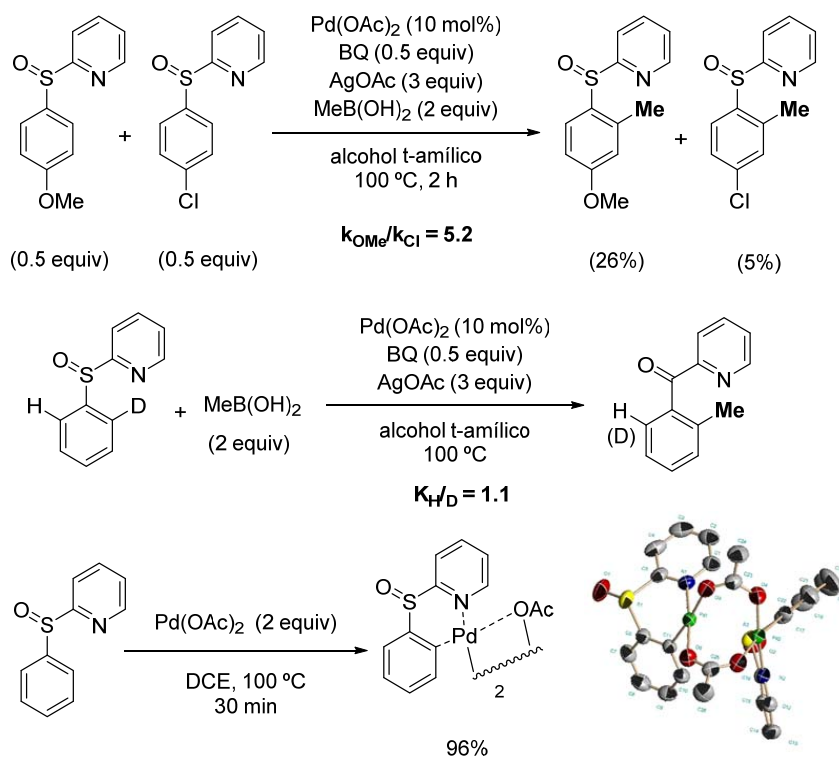
Esquema 2.39

2. La eliminación final del grupo director 2-piridilsulfínico se llevó a cabo mediante un intercambio sulfóxido-litio por reacción con *n*BuLi a baja temperatura (Esquema 2.40).



Esquema 2.40

3. Diversos experimentos mecanísticos basados en estudios competitivos con sustratos electrónicamente diferentes, experimentos de marcaje isotópico, aislamiento y caracterización del intermedio clave de *orto*-ciclopaladación sugieren un mecanismo de paladación electrófila aromática asistida por coordinación del paladio con el átomo de nitrógeno piridínico (Esquema 2.41).



Esquema 2.41

CAPÍTULO 3

REACCIÓN DE γ -ARILACIÓN C(sp³)-H DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS CATALIZADA POR PALADIO

3.1. ANTECEDENTES: FUNCIONALIZACIÓN DIRECTA C-H DE AMINOÁCIDOS CATALIZADA POR PALADIO

3.1.1. Importancia de los aminoácidos no proteínogénicos ^{98,99}

Los aminoácidos son moléculas orgánicas esenciales para la vida que presentan un grupo amino (-NH₂) y un grupo carboxilo (-COOH) y son los bloques que constituyen las proteínas. Hay un total de 20 aminoácidos proteínogénicos de diferente naturaleza; neutros, ácidos o básicos (Figura 3.1). Por otra parte, estos aminoácidos se emplean como sustratos de partida quirales en síntesis total, así como ligandos o catalizadores quirales.¹⁰⁰ Adicionalmente, los aminoácidos no proteínogénicos tienen una gran importancia en las áreas del descubrimiento de fármacos y en biotecnología. Debido a este amplio rango de aplicaciones y el número limitado de aminoácidos naturales, existe una necesidad creciente de desarrollo de nuevas metodologías que permitan obtener de forma sencilla aminoácidos y péptidos no naturales.

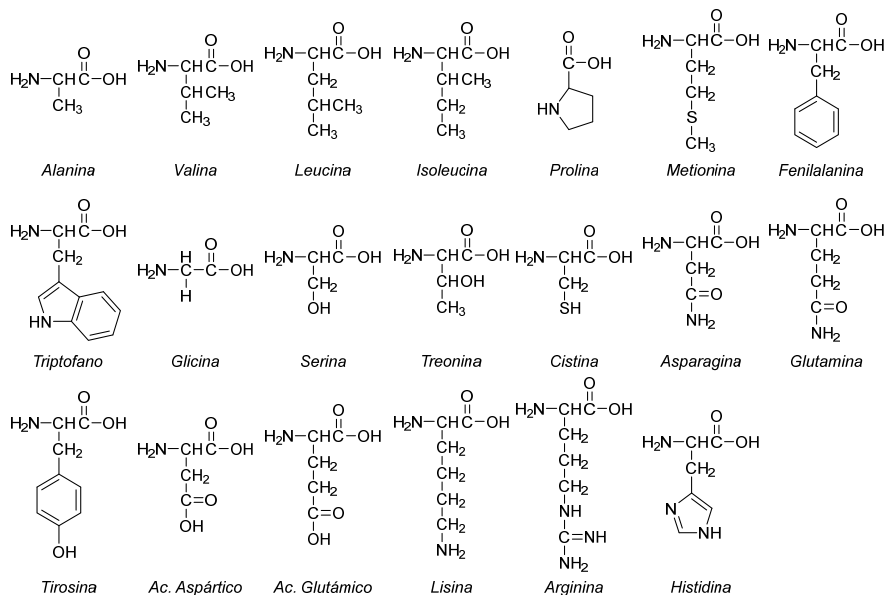


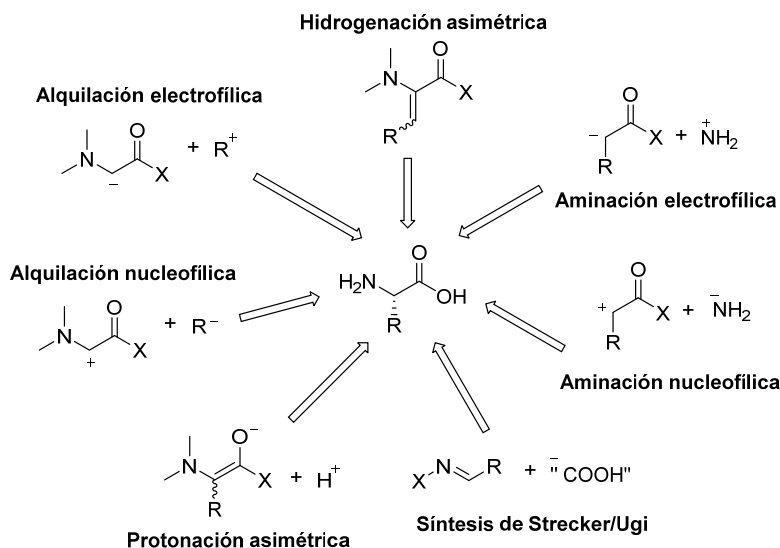
Figura 3.1

⁹⁸ a) F. Albericio, H. G. Kruger, *Future Med. Chem.* **2012**, 4, 1527. b) D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, 81, 136. c) A. A. Kaspar, J. M. Reichert, *Drug Discovery Today* **2013**, 18, 807.

⁹⁹ A. Grauer, B. Konig, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5099.

¹⁰⁰ G. M. Coppola, H. F. Schuster, *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; Wiley: New York, **1987**.

Se han descrito numerosas estrategias para la síntesis de aminoácidos no proteinogénicos^{101,102} de las cuales las más comunes son reacciones de alquilación y aminación, así como la reacción de Strecker.¹⁰³ (Esquema 3.1).



* Combinación de sintones

Esquema 3.1

En comparación con estas rutas sintéticas, la funcionalización directa de la cadena lateral del aminoácido supone una estrategia sumamente atractiva ya que aprovecha la quiralidad existente en el aminoácido de partida.¹⁰⁴ En este contexto, las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición se han empleado ampliamente en la formación de enlaces nuevos C–C,¹⁰⁵ C–N y C–O en aminoácidos y péptidos.¹⁰⁶

Aunque estas reacciones suponen una herramienta muy útil para la síntesis de aminoácidos no proteinogénicos, la necesidad de prefuncionalizar los

¹⁰¹ a) G. Guillena, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7310. b) C. Cativiela, M. D. Díaz de Villegas *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 645. c) T. Kawabata, H. Suzuki, Y. Nagae, K. Fuji, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2155. d) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 506. e) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656.

¹⁰² a) M. A. Blaskovich, *Handbook on Syntheses of Amino Acids: General Routes for the Syntheses of Amino Acids*, 1st ed.; Oxford University Press: New York, **2010**.

¹⁰³ a) H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795. b) J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6947.

¹⁰⁴ H. J. C. Deboves, C. A. G. N. Montalbetti, R. F. W. Jackson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1876.

¹⁰⁵ S. Papst, A. Noisier, M. A. Brimble, Y. Yang, G. M. Krissansen, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2638.

¹⁰⁶ a) M. E. Mahoney, A. Oliver, O. L. F. Einarsdóttir, J. P. Konopelski, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 8212. b) O. Skaff, K. A. Jolliffe, C. A. Hutton, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7353. c) M. Kaiser, C. Siciliano, I. Assfalg-Machleidt, M. Groll, A. G. Milbradt, L. Moroder, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3435. d) C. J. Chapman, A. Matsuno, C. G. Frost, M. C. Willis, *Chem. Commun.* **2007**, 3903.

productos de partida limita la aplicabilidad de este protocolo. En este contexto, la funcionalización directa del enlace C–H supone una estrategia sumamente atractiva ya que aprovecha la quiralidad del aminoácido de partida reduciendo a la vez el número de pasos sintéticos para la formación del aminoácido no proteínogénico.¹⁰⁷

3.1.2. Reacciones de funcionalización directa C–H en aminoácidos

Como ya se ha comentado previamente, la funcionalización del enlace C–H es una estrategia muy atractiva para la obtención directa de moléculas orgánicas complejas. En comparación con la mayoría de métodos tradicionales de síntesis de aminoácidos,¹⁰⁸ esta aproximación basada en la funcionalización C–H tiene la ventaja de partir de aminoácidos simples, sustratos de partida accesibles y baratos.

Durante los últimos años se ha comenzado a estudiar la funcionalización de enlaces C–H de aminoácidos en posiciones C(sp²)-H y en menor medida C(sp³)-H.¹⁰⁹ A continuación se ilustran estas estrategias con los ejemplos bibliográficos más destacados.

a) Funcionalización del enlace C(sp²)-H en aminoácidos

Los aminoácidos que presentan un anillo aromático en su estructura como la fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp) e histidina (His) juegan un papel importante en la actividad biológica de péptidos y proteínas. La funcionalización en el enlace C(sp²)-H de este tipo de aminoácidos se ha llevado a cabo con distintos metales de transición, especialmente en reacciones de borilación, acetoxilación, halogenación y arilación.

Reacción de borilación

Siguiendo los trabajos pioneros de borilación C–H catalizado por iridio,^{110,111} el grupo de Smith y Maleczka describió la reacción de borilación C–H en posición C-2 de una unidad de triptófano (Esquema 3.2), siendo éste el primer ejemplo de borilación de derivados de aminoácidos. La reacción tiene lugar en

¹⁰⁷ R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391.

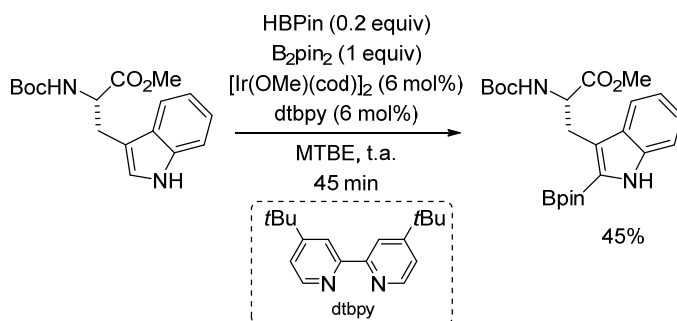
¹⁰⁸ a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584. b) D. B. Berkowitz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17974.

¹⁰⁹ a) A. F. M. Noisier, M. A. Brimble, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775. b) X.-W. Gao, Q.-Y. Meng, J.-X. Li, J.-J. Zhong, T. Lei, X.-B. Li, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2391.

¹¹⁰ T. Ishiyama, J. Takagi, J. F. Hartwig, N. Miyauro, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3056.

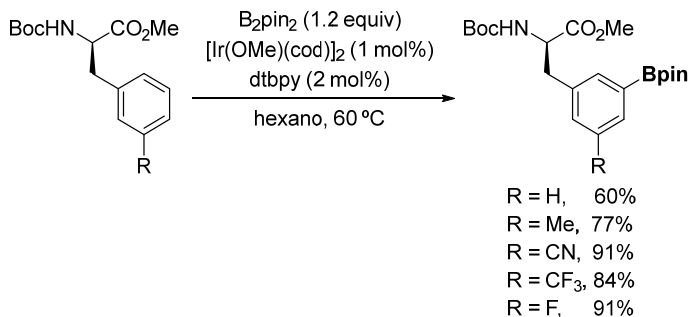
¹¹¹ J.-Y. Cho, M. K. Tse, D. Holmes, R. E. Maleczka, M. R. Smith, *Science* **2002**, *295*, 305.

presencia de HBpin y B₂Pin₂ empleando como catalizador [Ir(OMe(cod))₂] y 4,4'-ditercbutil-2,2'-bipiridina como ligando a temperatura ambiente. En estas condiciones de reacción el aminoácido borilado se obtuvo con un rendimiento moderado (45%).



Esquema 3.2

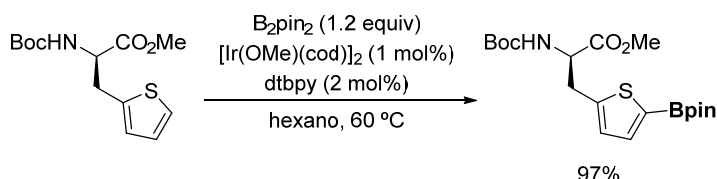
Posteriormente el grupo de Meyer y col.¹¹² describieron la C-H borilación de derivados de fenilalanina en posición *meta* del anillo aromático catalizada por Ir, obteniéndose los productos de mono-borilación con excelentes rendimientos y con casi completa selectividad *meta* en la mayoría de los casos (Esquema 3.3).



Esquema 3.3

Estas mismas condiciones de reacción fueron empleadas en la borilación de heteroarilalaninas (Esquema 3.4). En ambos casos la reacción procede sin observarse racemización en el aminoácido.

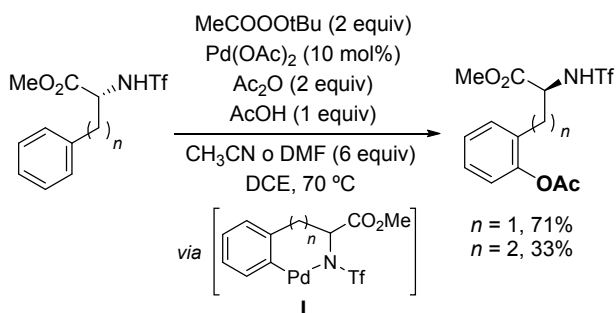
¹¹² F.-M. Meyer; S. Liras, A. Guzman-Pérez, C. Perreault, J. Bian, K. James, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3870.



Esquema 3.4

Reacción de acetoxilación

El grupo de Yu ha descrito la reacción de *orto* C–H acetoxilación de la fenilalanina, tirosina y homofenilalanina catalizada por paladio y dirigida por el grupo protector *N*-triflamida, proporcionando los productos oxidados con rendimientos de buenos a moderados (Esquema 3.5).¹¹³ La adición de DMF como aditivo mejoró la proporción del compuesto mono-acetoxilado con respecto al diacetoxilado. La *orto* selectividad observada se explicó por la formación de paladaciclos de 6 miembros para la fenilalanina y tirosina o de 7 miembros para la homofenilalanina. Los autores sugieren un mecanismo tipo Pd(II)/Pd(IV) para este tipo de reacción.¹¹⁴



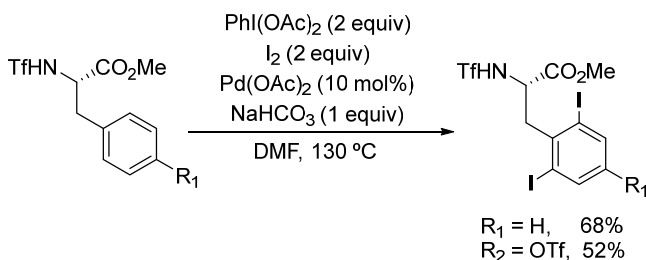
Esquema 3.5

Reacción de halogenación

La reacción de yodación de *N*-triflamidas de la fenilalanina catalizada por paladio empleando como oxidante IOAc (generado *in situ* a partir de PdI(OAc)₂ y I₂) proporcionó el producto di-yodado con moderados rendimientos (Esquema 3.6).¹¹⁴ De forma similar a la acetoxilación los autores sugieren un mecanismo tipo Pd(II)/Pd(IV).

¹¹³ C. J. Vickers, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2511.

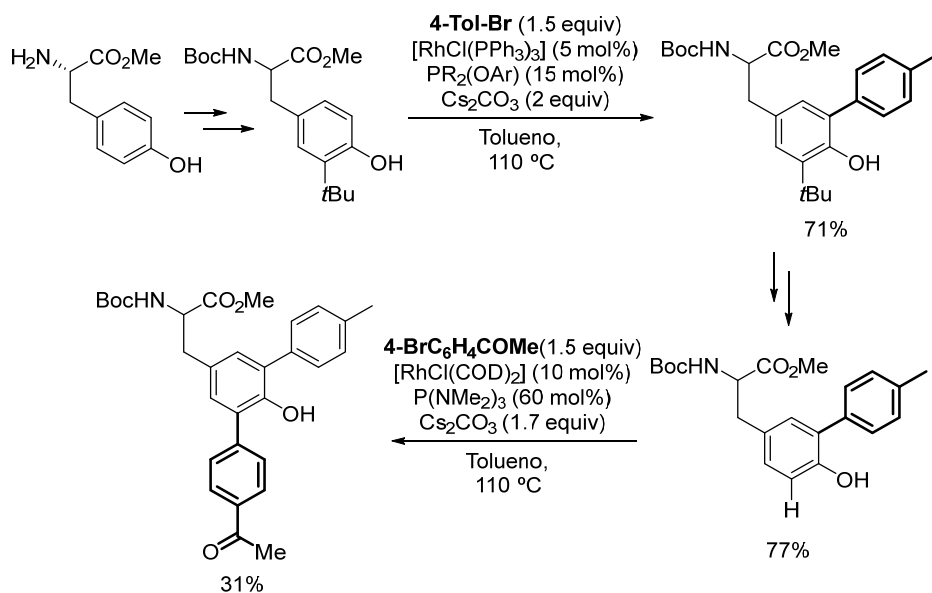
¹¹⁴ J.-J. Li, T.-S. Mei, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6452.



Esquema 3.6

Reacción de arilación

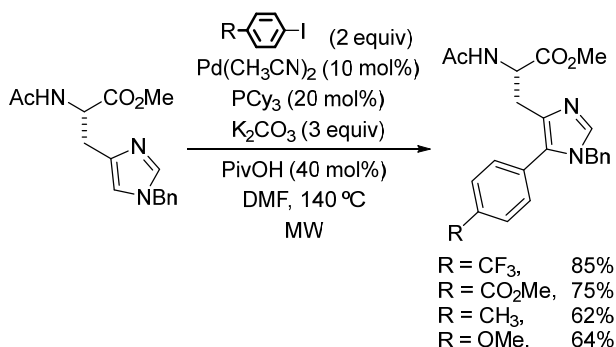
El primer trabajo de C–H arilación en aminoácidos aromáticos fue descrito por el grupo de Mitchell empleando derivados de tirosina y bromoarenos en presencia del catalizador de Wilkinson $\text{RhCl(PPh}_3)_3$ y una ariloxifosfina (Esquema 3.7).¹¹⁵ La C–H arilación tiene lugar en posición *meta* del anillo aromático. Sin embargo, para evitar la doble arilación es necesaria la introducción del voluminoso grupo *tert*-butilo en posición *meta* antes de la etapa de C–H arilación. Lamentablemente, la previa introducción del grupo *tert*-butilo provoca una total epimerización del derivado de tirosina. Tras la arilación C–H, la posterior eliminación del grupo *tert*-butilo permite una segunda reacción de *meta*-arilación bajo similares condiciones de reacción.



Esquema 3.7

¹¹⁵ R. B. Bedford, M. F. Haddow, R. L. Webster, C. J. Mitchell, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3119.

Posteriormente se han descrito otros ejemplos de C–H arilación de derivados de triptófano e histidina. Así, el grupo de Jain y col.¹¹⁶ describió la C–H arilación de histidina con yodoarenos en presencia de Pd(CH₃CN)₂ como catalizador en DMF a 140 °C bajo irradiación de microondas (MW) para dar el producto de arilación en posición C-5 (Esquema 3.8). En estas condiciones de reacción los productos arilados se obtuvieron con buenos rendimientos con yoduros de arilo de diferente naturaleza electrónica sin observarse racemización del aminoácido.



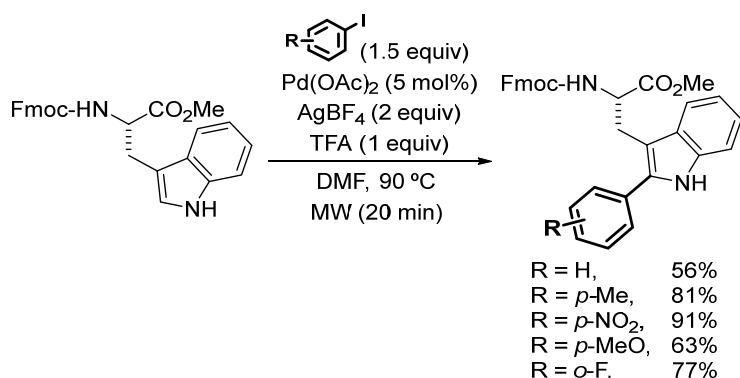
Esquema 3.8

De forma similar se ha descrito la C–H arilación en posición C-2 del triptófano catalizada por Pd(OAc)₂ (Esquema 3.9).¹¹⁷ La reacción procede con excelentes rendimientos y no se observa la racemización del aminoácido. Cabe destacar que este protocolo permite la derivatización tanto del propio triptófano como de triptófanos *N*-protegidos. Esta metodología se ha empleado igualmente con éxito en la C–H arilación de tri- y tetra-péptidos que contienen el aminoácido Trp.¹¹⁸

¹¹⁶ A. Mahindra, N. Bagra, R. Jain, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10954.

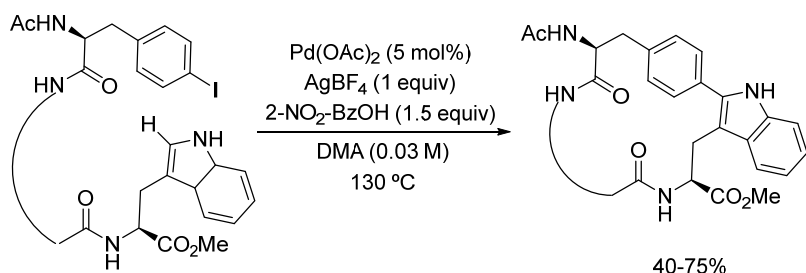
¹¹⁷ S. Preciado, L. Mendive-Tapia, F. Albericio, R. Lavilla, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8129.

¹¹⁸ J. Ruiz-Rodríguez, F. Albericio, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 1124.



Esquema 3.9

Este protocolo se ha aplicado también en su versión intramolecular, proporcionando los correspondientes péptidos cíclicos con razonables rendimientos (Esquema 3.10).¹¹⁹



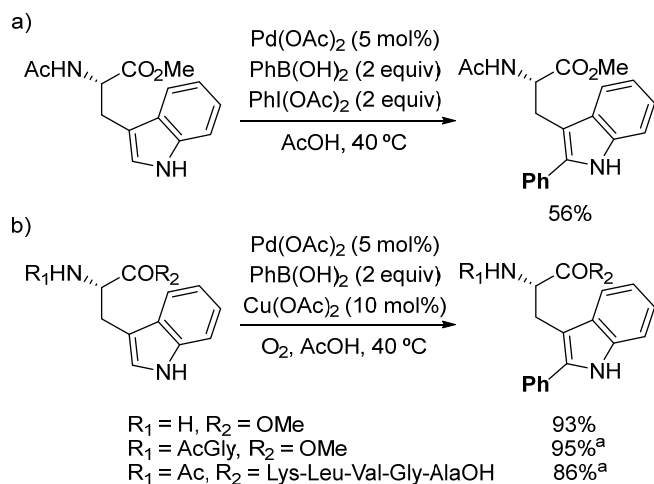
Esquema 3.10

Por otro lado, el grupo de Fairlamb ha descrito la C-2 arilación de triptófano *N*-protegido con ácido arilborónicos catalizada por paladio en las condiciones descritas por el grupo de Sanford,¹²⁰ [Pd(OAc)₂ y PhI(OAc)₂ en AcOH] (Esquema 3.11a).¹²¹ Los autores encontraron un protocolo aún más eficaz al sustituir el oxidante PhI(OAc)₂ por la combinación de Cu(OAc)₂ y O₂, siendo aplicable igualmente a la reacción de arilación de péptidos (Esquema 3.11b).

¹¹⁹ H. Dong, C. Limberakis, S. Liras, D. Price, K. James, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11644.

¹²⁰ N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4972.

¹²¹ T. J. Williams, A. J. Reay, A. C. Whitwood, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3052.


^a conversión por HPLC

Esquema 3.11

b) Funcionalización del enlace C(sp³)-H en aminoácidos

La funcionalización directa del enlace C(sp³)-H sigue siendo un reto en química orgánica debido a la baja reactividad de este enlace comparado con enlaces C(sp²)-H.^{122,123} No obstante, existen diversos precedentes del empleo de esta alternativa en la funcionalización de aminoácidos especialmente utilizando catálisis de paladio.¹²⁴ Las estrategias de activación enlace C(sp³)-H en aminoácidos se pueden clasificar en dos grupos: i) activación del enlace C-H por formación previa de un enolato y posteriormente reacción con la especie metálica y, especialmente, ii) activación del enlace C(sp³)-H por inserción del metal de transición.

Por su relación más directa con los resultados de nuestro proyecto de investigación, a continuación se describen los ejemplos más representativos de funcionalización del enlace C(sp³)-H en aminoácidos donde la activación del enlace se produce por inserción del metal de transición. Generalmente, este tipo de funcionalización requiere la presencia de un grupo director en el aminoácido, sea en el átomo de nitrógeno o en la unidad carboxílica. En función de la

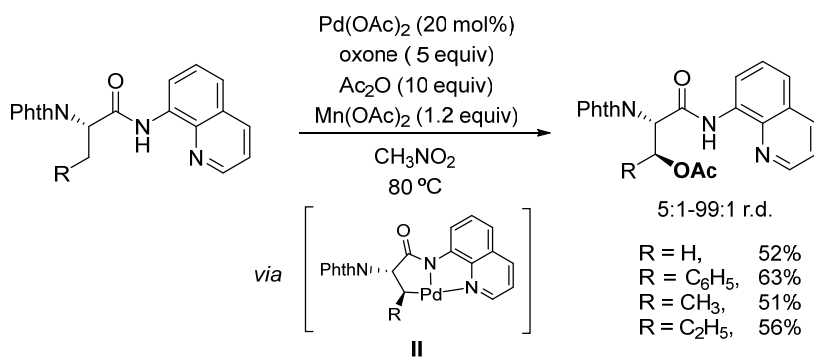
¹²² Para revisiones bibliográficas de la activación del enlace C(sp²)-H, véase: D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174.

¹²³ Para revisiones bibliográficas de la activación del enlace C(sp³)-H, véase: a) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654. b) M. Wasa, K. M. Engle and J.-Q. Yu, *Isr. J. Chem.* **2010**, 50, 605. c) H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 191. d) S.-Y. Zhang, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1937.

¹²⁴ F. Bellina, R. Rossi, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1082.

posición y naturaleza del grupo director la funcionalización C-H del aminoácido tiene lugar en posición β ó γ .

El primer ejemplo de funcionalización C(sp³)-H en aminoácidos fue descrita por el grupo de Corey en 2006 empleando como grupo director la 8-aminoquinolina.¹²⁵ Este grupo director se había empleado previamente en la funcionalización de enlaces C(sp³)-H por el grupo de Daugulis.^{29b,126} La reacción se lleva a cabo empleando Pd(OAc)₂ como catalizador en presencia de oxone y Mn(OAc)₂ como oxidantes (en CH₃NO₂ a 80 °C) para dar los aminoácidos β -acetoxilados con buenos rendimientos y diastereoselectividades (Esquema 3.12). Una característica de este sistema catalítico es que la amina tiene que estar protegida como ftalamida para que la reacción tenga lugar.



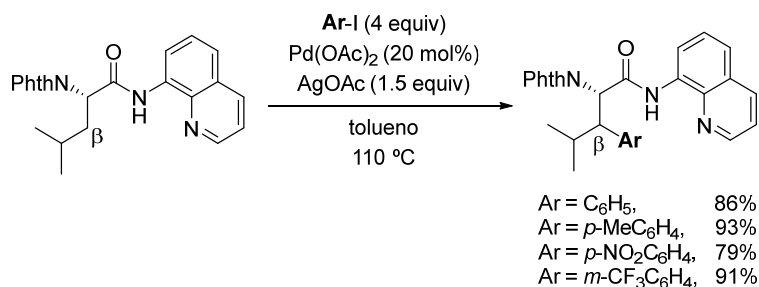
Esquema 3.12

En este trabajo pionero se sugiere la formación del paladaciclo **II** (Esquema 3.12) como intermedio clave del proceso, estando el átomo de paladio coordinado a ambos nitrógenos de la unidad de 8-aminoquinolina y al carbono en posición β del aminoácido. Este procedimiento requiere la protección del grupo amino (*N*-ftalilo) para evitar la coordinación competitiva con el paladio.

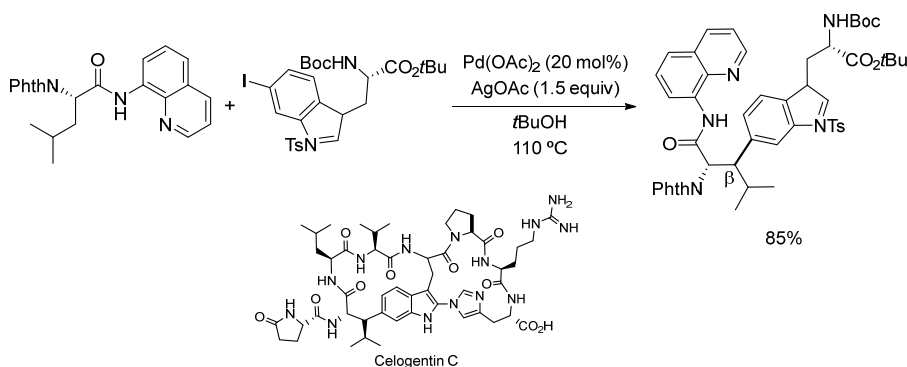
En el mismo trabajo se describe también la reacción de β -arilación catalizada por paladio de este tipo de aminoácidos protegidos, en presencia de yodoarenos y AgOAc como oxidante (Esquema 3.13).

¹²⁵ B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3391.

¹²⁶ a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154. b) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3965.


Esquema 3.13

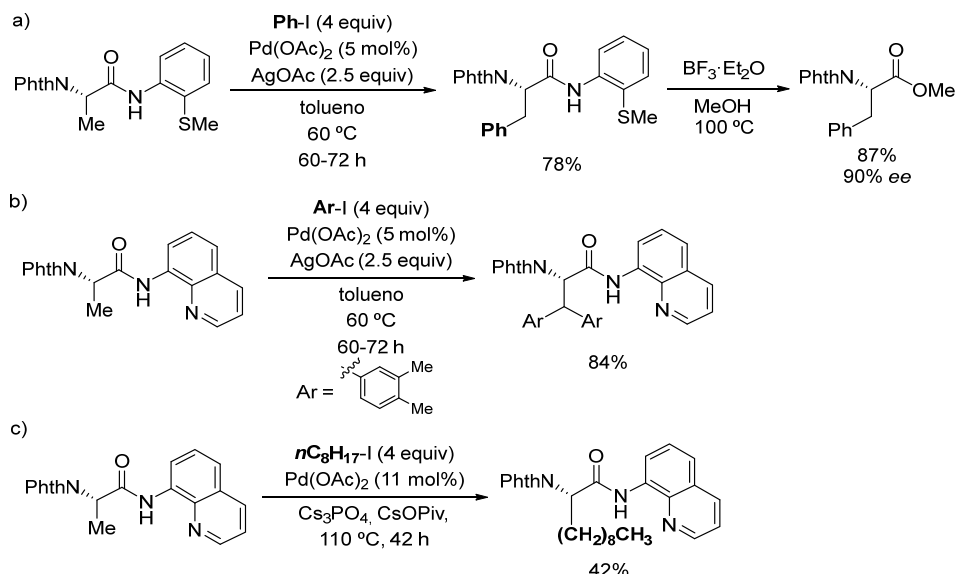
Posteriormente, el grupo de Chen aplicó con éxito esta metodología a la síntesis del péptido cíclico Celogentin C.¹²⁷ La reacción de β -arilación tiene lugar entre un derivado de leucina con el grupo director 8-aminoquinolina y un derivado iodado de triptófano (Esquema 3.14).


Esquema 3.14

Utilizando este mismo sistema catalítico [Pd(OAc)₂ / AgOAc], el grupo de Daugulis ha descrito la β -arilación de aminoácidos empleando como grupo director coordinante la unidad de 2-tiometilanilina (Esquema 3.15a) o la 8-aminoquinolina (Esquema 3.15b).^{29d} Desgraciadamente, durante el proceso de funcionalización y eliminación del grupo director observaron la racemización del aminoácido, lo que limita la aplicabilidad de este método. En este trabajo también se describe la β -alquilación de un derivado de alanina portador del grupo director 8-aminoquinolina empleando el yoduro de octino junto a una combinación de bases (Cs₃PO₄ y CsOPiv) a 110 °C (Esquema 3.15c). ¡Error! Marcador no definido.

¹²⁷ Y. Feng, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 958.

^{29d} L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188.

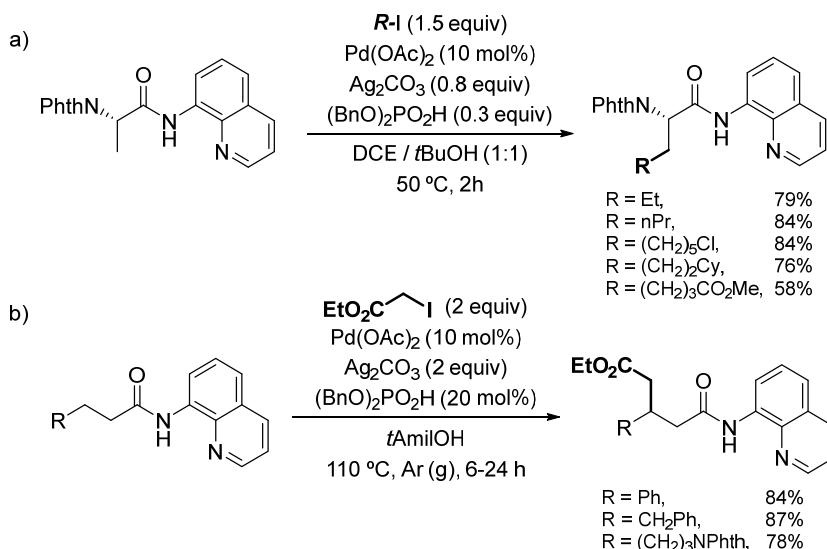


Esquema 3.15

De forma similar el grupo de Shi ha descrito la β -alquilación con yoduros y bromuros de alquilo de derivados de alanina con el grupo director 8-aminoquinolina y con la amina igualmente protegida como ftalamida. La reacción tiene lugar con Pd(OAc)₂ (10 mol%), Ag₂CO₃ y empleando (BnO)₂PO₂H como aditivo (Esquema 3.16a).¹²⁸ Esta metodología también se ha aplicado con éxito en la β -alquilación de enlaces C-H secundarios empleando bromo- o yodoacetatos (Esquema 3.16b).¹²⁹ Ni en este proceso ni en ninguno de los anteriormente mencionados se ha descrito la desprotección del grupo protector NPhth.

¹²⁸ K. Chen, F. Hu, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3906.

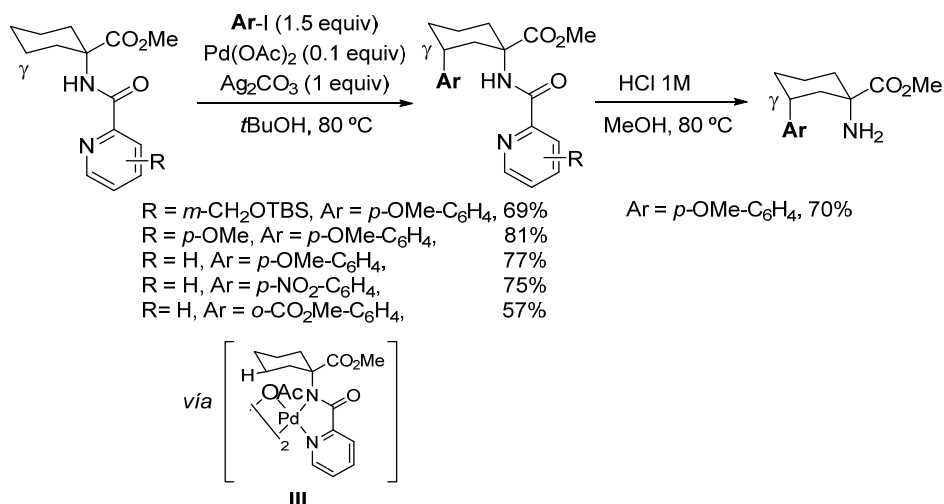
¹²⁹ S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12135.



Esquema 3.16

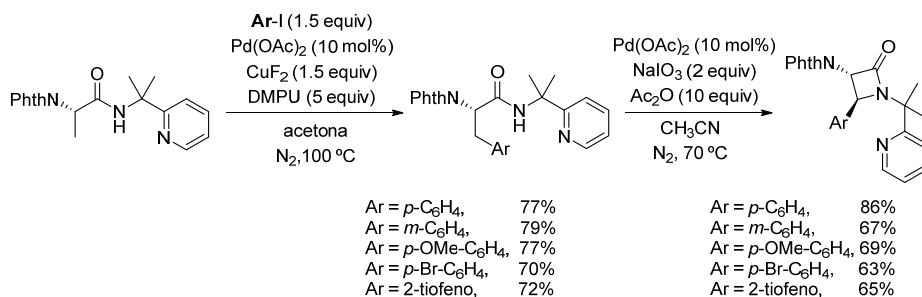
Por otra parte, el grupo director picolamida se ha empleado con éxito en la γ -funcionalización de aminoácidos. Así, el primer ejemplo fue descrito por el grupo de Chen,^{30a} en 2011 al estudiar la reacción de arilación del aminoéster de estructura ciclohexánica y portador del grupo picolamida unido al átomo de nitrógeno. La reacción con yodoarenos catalizada por $Pd(OAc)_2$ en presencia de Ag_2CO_3 tiene lugar exclusivamente en la posición axial, para dar lugar a los derivados de γ -arilación con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 3.17). Se ha postulado la formación del paladaciclo **III** como especie intermedia clave en el proceso. La posterior reacción de hidrólisis ácida permite liberar el grupo director y generar el aminoácido ciclohexánico γ -arilado. Sin embargo, por tratarse de un derivado de aminoácido con carbono cuaternario en posición α , no es posible saber si este método podría aplicarse a aminoácidos comunes sin epimerización en C_α .

^{30a} G. He, G. Chen, *Angew. Chem Int. Ed.* **2011**, 50, 5192.



Esquema 3.17

A continuación se comentan brevemente los resultados bibliográficos de los últimos dos años sobre la funcionalización C–H de aminoácidos, todos ellos descritos tras finalizar nuestra investigación en este campo. Así, muy recientemente otros grupos directores como la 2-(2-piridil)isopropilamina (PIP)^{32a} o el 2-metoxi-iminoacilo (MIA)¹³⁰ se han empleado en la β - y γ -arilación de derivados de aminoácidos, respectivamente. La reacción de la alanina portadora del grupo PIP con diferentes yoduros de arilo catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dio lugar a los productos monoarilados con buenos rendimientos y alta selectividad. El producto *mono*-arilado puede ciclarse en condiciones oxidantes para dar las correspondientes α -amino- β -lactamas (Esquema 3.18).

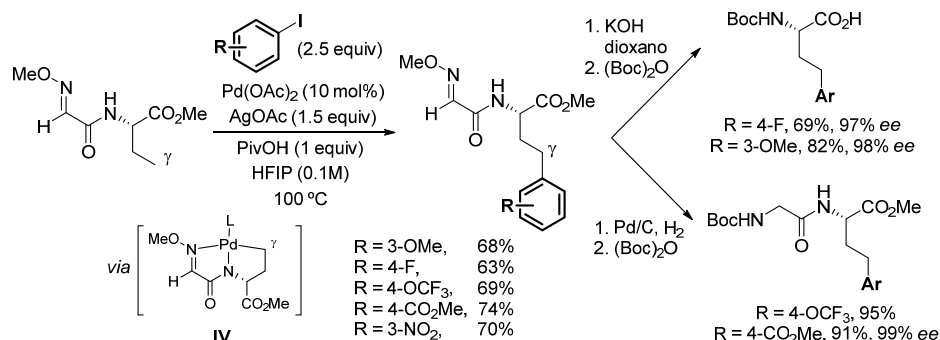


Esquema 3.18

^{32a} Q. Zhang, K. Chen, W. Rao, Y. Zhang, F. J. Chen, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13588.

¹³⁰ M. Fan, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12152.

Por otra parte, el grupo de Ma ha descrito la γ -arilación de derivados de homocisteína portadores del grupo director 2-metoxi-iminoacilo (MIA). El grupo director puede eliminarse finalmente mediante hidrólisis básica o transformarse en una unidad de glicina por hidrogenación (Esquema 3.19).¹³⁰

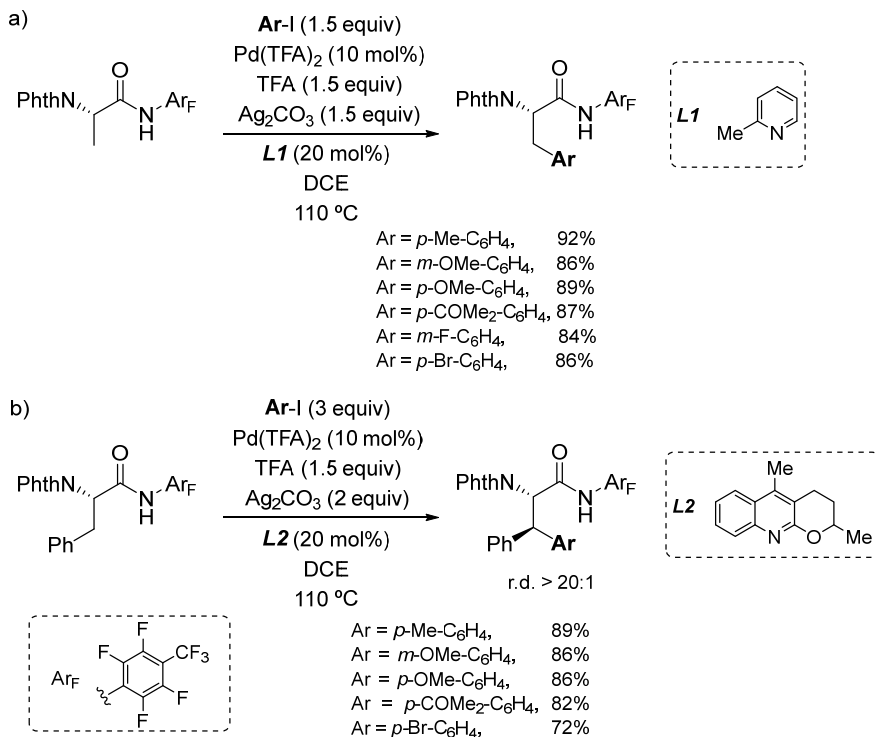


Esquema 3.19

Cabe destacar un trabajo muy reciente del grupo de Yu¹³¹ sobre la β -arilación C-H de derivados de aminoácido con el átomo de nitrógeno protegido como ftalimida (*N*-Phth) y portadores de la función amida derivada de la 2,3,5,6-tetrafluoro-4-trifluorometil anilina. Un aspecto interesante de este sistema es que permite el control de la mono y di-arilación lo que facilita la introducción de dos restos arilos de distinta naturaleza. La reacción catalizada por paladio requiere la presencia de Ag_2CO_3 y TFA junto con un ligando tipo piridina o quinolina (Esquema 3.20).

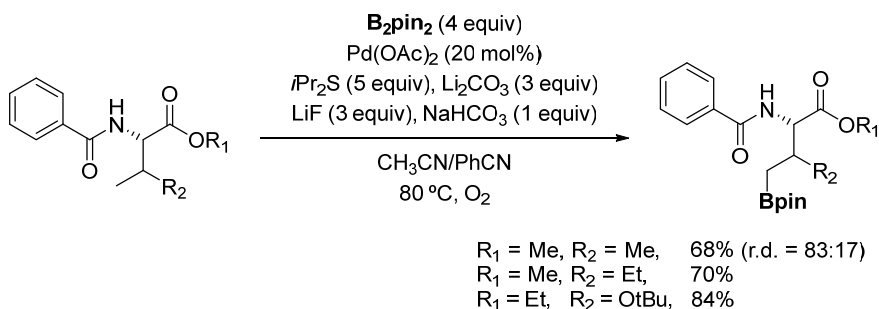
¹³⁰ M. Fan, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12152.

¹³¹ J. He, S. Li, Y. Deng, H. Fu, B. N. Laforteza, J. E. Spangler, A. Homs, J.-Q. Yu, *Science* **2014**, 343, 1216.



Esquema 3.20

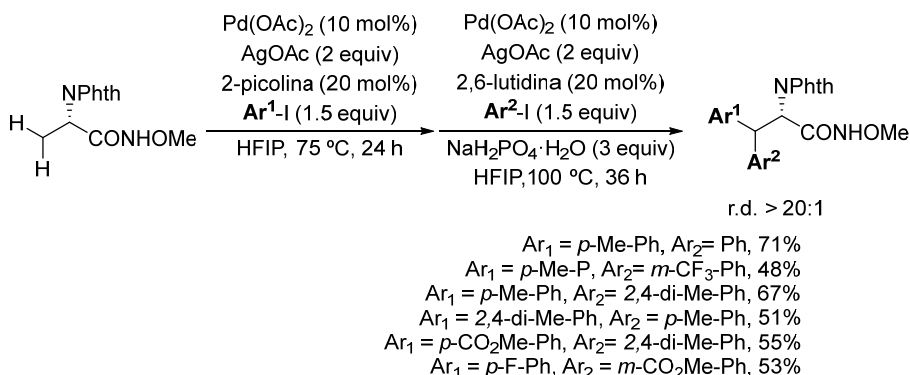
Por último, el grupo de Zhang ha descrito la γ -borilación con B_2pin_2 de aminoácidos dirigida por el grupo director *N*-picolinamida utilizando un cóctel de reacción que incluye Pd(OAc)_2 , $i\text{Pr}_2\text{S}$, Li_2CO_3 , y una mezcla de $\text{LiF(g)}\backslash\text{NaHCO}_3$ (Esquema 3.21).¹³²



Esquema 3.21

¹³² L.-S. Zhang, G. Chen, X. Wang, Q.-Y. Guo, X.-S. Zhang, F. Pan, K. Chen, Z.-J. Shi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 3899.

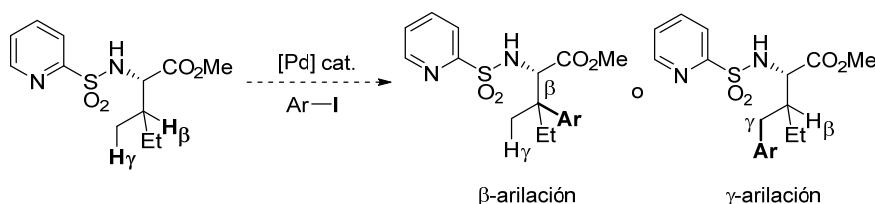
Muy recientemente, en 2015, el grupo de Yu¹³³ ha descrito la β -arilación de α -aminoácidos dirigida por la unidad *N*-metoxiamida, como grupo auxiliar sencillo y práctico, en combinación con la presencia de un ligando tipo piridínico (Esquema 3.22). Esta metodología puede ser aplicada a la síntesis a gran escala de aminoácidos no naturales y ligandos quirales con estructura de bisoxazolina.



Esquema 3.22

3.2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación en la funcionalización directa de enlaces C(sp²)-H en indoles, pirroles y anilinas, catalizada por paladio y controlada por el grupo director coordinante *N*-(2-piridil)sulfonilo¹³⁴ nos planteamos el reto de estudiar si el papel activante del grupo 2-piridilsulfonilo podría extenderse a los procesos de activación C(sp³)-H en aminoácidos, concretamente la reacción de arilación directa C-H (Esquema 3.23).



Esquema 3.23

¹³³ G. Chen, T. Shigenari, P. Jain, Z. Zhang, Z. Jin, J. He, S. Li, C. Mapelli, M. M. Miller, M. A. Poss, P. M. Scola, K.-S. Yeung, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 3338.

¹³⁴ Activación C(sp²)-H indoles y pirroles: a) A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511. b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9676. Activación C(sp²)-H en anilinas: c) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927.

El éxito de esta nueva alternativa de funcionalización C-H requeriría resolver los siguientes aspectos:

- a) Fácil introducción del grupo director sulfonilado en los aminoácidos de partida.
- b) Desarrollo de condiciones de reacción que permitan la reacción de funcionalización C-H directa.
- c) Control de la selectividad de la arilación en posición β o γ , así como de precesos de mono- y diarilación.
- d) Fácil eliminación final del grupo 2-piridilsulfonilo sin epimerización de la posición C_α del aminoácido.

3.3. REACCIÓN DE γ -ARILACIÓN DE AMINOÁCIDOS CONTROLADA POR EL GRUPO 2-PIRIDILSULFONILO

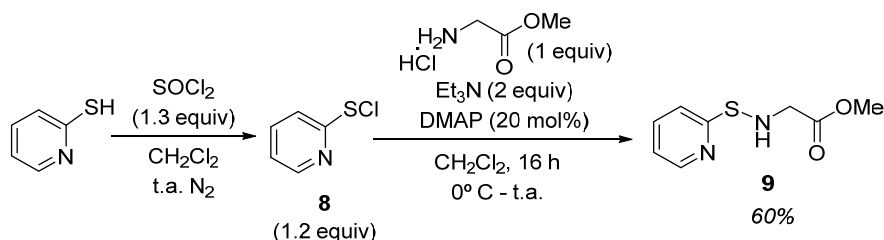
3.3.1. Síntesis de los aminoácidos de partida

Para la síntesis de los aminoácidos de partida protegidos con el grupo 2-piridilsulfonilo se examinaron dos rutas sintéticas. La primera consiste en la síntesis del derivado de 2-piridilsulfenilamina y posterior oxidación a sulfona y la segunda ruta está basada en la sulfonilación directa del correspondiente aminoéster con el cloruro de 2-sulfonilpiridilo.

a) Síntesis de piridilsulfenilamina y posterior oxidación

En primer lugar se sintetizó el cloruro de 2-tiopiridina (**8**) siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía, por adición lenta de cloruro de tionilo sobre la 2-mercaptopiridina en CH_2Cl_2 .¹³⁵ A continuación el cloruro **8** se trató con el clorohidrato del glicinato de metilo en presencia del sistema básico $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$ (adición a 0°C en CH_2Cl_2) para proporcionar la 2-piridilsulfenilamina **9** con un rendimiento del 60% (Esquema 3.24).

¹³⁵ K. C. Pugh, L. Gera, J. M. Stewart, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1993**, *42*, 159.



Esquema 3.24

Este compuesto **9** es lábil y no puede purificarse por cromatografía por lo que se trató directamente con ácido *m*-cloroperbenzoico (2 equiv.) o bien Na₂WO₄·H₂O (10 mol%) en presencia de H₂O₂ (3 equiv.). Ambos oxidantes proporcionaron la sulfonamida deseada **10**, derivada de glicina, con excelentes conversiones (Esquema 3.25).



Método A: *m*-CPBA (2 equiv), CH₂Cl₂, 5 h, t.a.

Método B: Na₂WO₄·H₂O (10 mol%), H₂O₂ (3 equiv), AcOEt, 12 h, t.a.

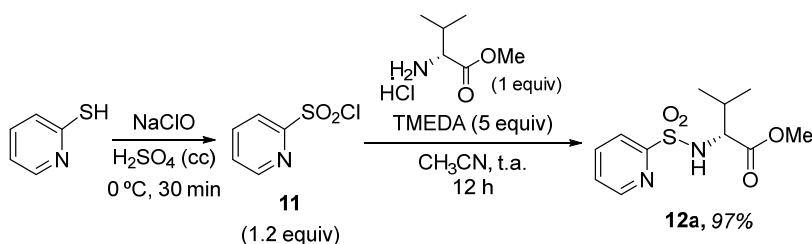
Esquema 3.25

b) Sulfonilación directa con cloruro de 2-sulfonilpiridilo

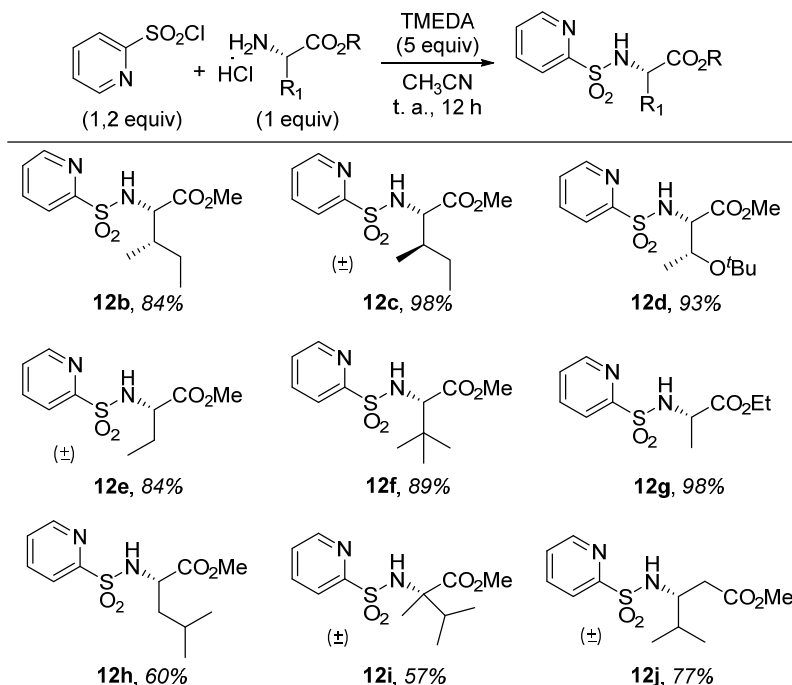
A efectos prácticos esta segunda aproximación resultó mucho más eficiente y práctica que la anterior. La síntesis del reactivo de sulfonilación, el cloruro de 2-piridilsufona, se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía¹³⁶ y optimizado posteriormente por nuestro grupo investigador. Este método consiste en la oxidación de la 2-mercaptopiridina con hipoclorito sódico en medio ácido a 0°C durante un corto tiempo de reacción (30 min). Para la posterior reacción de sulfonilación modelo se trató el clorhidrato del éster de la L-valina con el cloruro de 2-piridilsufonilo en presencia de TMEDA como base (5 equiv.) en acetonitrilo a temperatura ambiente,¹³⁷ observándose una reacción muy limpia. La 2-piridilsulfonamida deseada **12a** se obtuvo con un rendimiento del 97% (Esquema 3.26).

¹³⁶ S. Diltz, G. Aguirre, F. Ortega, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3559.

¹³⁷ Para procesos de sulfonilación referibles, véase: M. Pattarozzi, C. Zonta, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, R. De Zorzi, L. Randaccio, P. Scrimin, G. Licini, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2365.

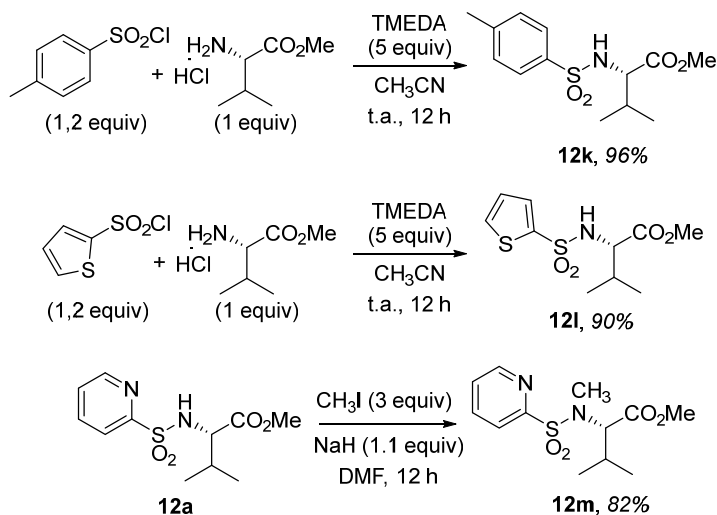
**Esquema 3.26**

Dados los buenos resultados y su elevada practicidad este procedimiento se aplicó a la síntesis del resto de derivados de *N*-(2-piridilsulfonil)aminoácido (compuestos **12a-12m**). De este modo se prepararon las 2-piridilsulfonamidas de los aminoácidos L-*isoleucina* (**12b**), *allo*-*isoleucina* (**12c**), L-*treonina* (**12d**), *homoalanina* (**12e**), L-*terc*-*leucina* (**12f**), L-*alanina* (**12g**), L-*leucina* (**12h**), así como un aminoéster portador de un carbono cuaternario (**12i**) y de un β -aminoéster (**12j**) (Esquema 3.27).¹³⁸ En la mayoría de los casos estas sulfonamidas se obtuvieron con rendimientos muy elevados, no siendo necesario en la mayoría de los casos una posterior purificación cromatográfica, sino simplemente la trituration del producto crudo de reacción con Et₂O/hexano.

**Esquema 3.27**

¹³⁸ Estudios realizados conjuntamente con la Dra. Nuria Rodríguez Garrido.

Por otra parte, a efectos de estudiar diversos factores estructurales en la reacción de funcionalización C–H, también se prepararon siguiendo un procedimiento similar las sulfonamidas del éster de L-valina portadoras de los grupos tosilo (**12k**) y 2-sulfoniltiofeno (**12l**), así como el derivado *N*-metil-*N*-(2-piridil)sulfonilo (**12m**). Este último obtenido tras metilación del compuesto **12a** con yoduro de metilo en presencia de NaH (Esquema 3.28).



Esquema 3.28

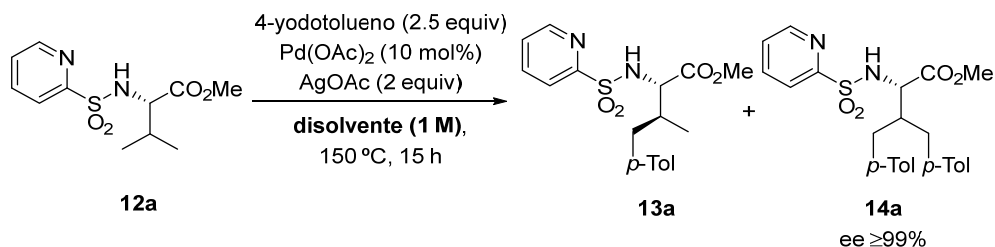
3.3.2. Arilación C–H catalizada por paladio de *N*-(2-piridilsulfonil) aminoácidos: Optimización del sistema catalítico y condiciones de reacción

Una vez preparados los derivados de aminoácidos portadores del grupo *N*-2-piridilsulfonilo, iniciamos el estudio de las condiciones de reacción de arilación catalizada por paladio. Decidimos emplear como sustrato modelo el derivado de L-valina **12a**, el cual se trató con exceso de 4-yodotolueno (2.5 equiv.) en presencia de Pd(OAc)₂ (10 mol%) y AgOAc (2 equiv.) a 150 °C en diferentes disolventes durante 15 h. Estos resultados se recogen en la Tabla 3.1.

Para nuestra satisfacción en todos los casos se observó exclusivamente la arilación del enlace C(sp³)-H en posición γ , con formación de mezclas de productos de monoarilación (**13a**) y diarilación (**14a**), junto con cantidades variables del producto de partida. Estos resultados están en consonancia con

los antecedentes descritos por los grupos de Daugulis¹³⁹ y Chen^{29d} sobre reacciones de γ arilación controladas por el grupo *N*-2-picolinamido.

Tabla 3.1. Reacción de γ -arilación del sustrato 12a: Estudio de disolventes



Entrada	Disolvente	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	DMF	14:56:30
2	MeOH	29:56:15
3	<i>t</i> BuOH	7:33:60
4	<i>t</i> AmiOH	5:34:61
5	Acetamida	17:35:48
6	CH ₃ CN	12:59:29
7	Tolueno	93:5:2
8	DCE	21:56:23
9	THF	17:54:29
10	DMSO	68:32:0 ^b
11	neto	0

^a Determinado mediante ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b En el crudo de reacción se observan trazas del producto **14a**.

En casi todos los casos ensayados la reacción tuvo lugar con conversiones de moderadas a buenas, con excepción de la reacción en tolueno que proporcionó exclusivamente una conversión del 7% (entrada 7). En términos generales, la reacción procedió con buenas conversiones en disolventes

¹³⁹ a) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154. b) D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3965.

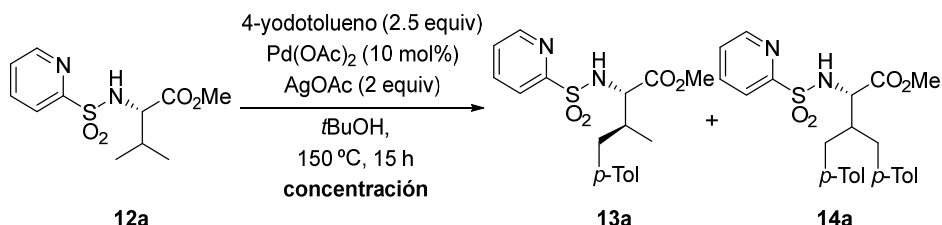
^{29d} L. D. Tran, O. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5188.

polares próticos, especialmente empleado los alcoholes voluminosos *t*BuOH y *t*AmlOH (entradas 3-4). Como tendencia general se observa una mayor formación del producto diarilado conforme mayor es el grado de conversión. Se estudió igualmente la reacción sin disolvente (entrada 11), sin observarse reacción alguna, de forma similar al estudio descrito por Daugulis.¹⁴⁰ Como consecuencia de estos resultados preliminares decidimos continuar con la optimización de los distintos parámetros de reacción empleando *t*BuOH como disolvente más adecuado.

Es importante destacar que el compuesto monoarilado **13a** se obtuvo en todos los casos como un único diastereoisómero, ocurriendo la arilación únicamente en el metilo pro *S* del derivado de valina (en el apartado 3.6 se describirán los cálculos DFT correspondientes al estudio de la diastereoselectividad de este porceso¹⁴¹).

A continuación estudiamos brevemente el efecto de la concentración del sustrato en *t*BuOH, encontrando que la conversión disminuía rápidamente con la dilución (Tabla 3.2; entradas 1-4), alcanzándose el valor óptimo a concentración 1M del sustrato **12a**.

Tabla 3.2. Efecto de la concentración



Entrada	Concentración	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	1 M	7:33:60
2 ^b	0.25 M	18:53:29
3 ^b	0.14 M	14:54:32
4	0.1 M	52:41:7

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción.

^b 40 h de reacción.

¹⁴⁰ V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154.

¹⁴¹ A. Poveda, I. Alonso, M. A. Fernández-Ibáñez, *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 3873.

En estas condiciones estudiamos a continuación el tiempo de reacción (Tabla 3.3), detectándose bajas conversiones a tiempos moderados de reacción (3-7 h), siendo necesarias 15 h de reacción para alcanzar una conversión de 93% (entrada 3). Teniendo en cuenta estos resultados, decidimos llevar a cabo el resto de los estudios empleando una concentración 1M de **12a** en *t*BuOH durante 14-16 h a 150 °C.

Tabla 3.3. Efecto del tiempo de reacción

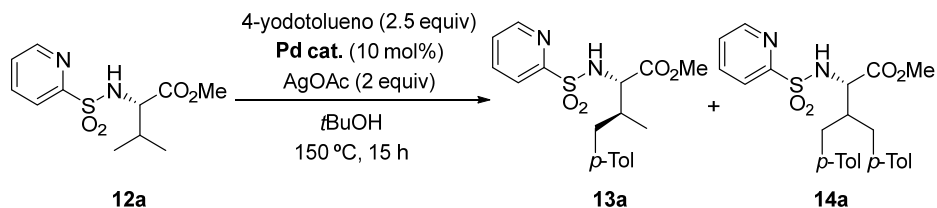
$\text{4-iodotolueno (2.5 equiv)}$
 $\text{Pd(OAc)}_2 \text{ (10 mol\%)}$
 AgOAc (2 equiv)
 $t\text{BuOH, 150 } ^\circ\text{C, tiempo}$

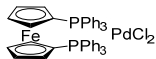
Entrada	Tiempo	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	3 h	80:20:0
2	7 h	69:26:6
3	15 h	7:33:60

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción.

Siguiendo con nuestro propósito de optimizar las condiciones de reacción, evaluamos a continuación una amplia variedad de distintas fuentes de paladio (II) (Tabla 3.4). Sin embargo, con todos estos catalizadores se formaron igualmente mezclas de productos de mono y diarilación, siendo en todos los casos el grado de conversión inferior al observado al emplear Pd(OAc)₂.

Tabla 3.4. Efecto de la fuente de paladio

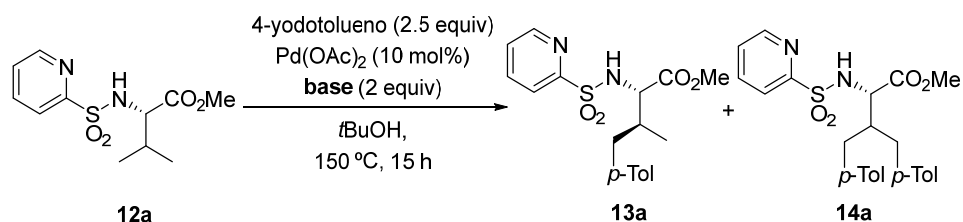


Entrada	Pd cat.	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	Pd(OAc)₂	7:33:60
2	PdCl ₂	37:48:15
3	(CH ₃ CN) ₂ PdCl ₂	20:51:29
4	(PPh ₃) ₂ PdCl ₂	100:0:0
5	 PdCl ₂	40:47:13
6	PdBr ₂	23:49:28
7	Pd(CF ₃ CO ₂) ₂	18:54:28

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción.

También estudiamos el efecto de la base, siendo éste un parámetro particularmente crítico (Tabla 3.5). Solamente en presencia de la base inicialmente estudiada, AgOAc, se obtuvieron buenos resultados (entrada 1). Tanto la sustitución por otras especies de plata, tales como Ag₂CO₃ y Ag₃PO₄ (entradas 2 y 3), como el empleo de Cu(OAc)₂ (entrada 4) condujo a conversiones muy inferiores. Por otra parte, en presencia de bases más fuertes como K₂CO₃ (entrada 5) se observó la descomposición del producto de partida con formación de una mezcla compleja de reacción, mientras que con bases de cesio (entradas 6 y 7) no se observó producto de γ -arilación y sí la lenta descomposición del producto de partida. Estos resultados ponen de relieve el papel crucial del AgOAc, posiblemente tanto por su capacidad oxidante como su efecto en la activación del yodoareno.

Tabla 3.5. Efecto de la base

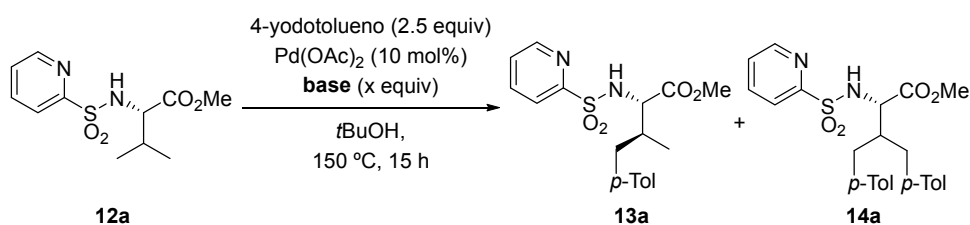


Entrada	Bases	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	AgOAc	7:33:60
2	Ag ₂ CO ₃	61:38:1
3	Ag ₃ PO ₄	97:3:0
4	Cu(OAc) ₂	72:28:0
5	K ₂ CO ₃	0:0:0 ^b
6	CsOPiv	100:0:0 ^c
7	CsOAc	100:0:0 ^c

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción. ^b Mezcla compleja de productos que presentan un doble enlace en su estructura. ^c Se observan también productos de descomposición.

En concordancia con la importancia de la presencia de AgOAc, observamos una conversión muy inferior al reducir la cantidad a 1.1 equiv. de AgOAc (Tabla 3.6, entrada 1), mientras que con 3 equiv. proporcionó una conversión completa y formación de una mezcla 1:3 a favor del compuesto diarilado **14a** (entrada 3).

Tabla 3.6. Efecto de la cantidad de AgOAc



Entrada	AgOAc (equiv.)	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	1,1 ^b	45:43:12
2	2	7:33:60
3	3	0:26:74

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción. ^b 40 h.

En este punto de nuestro estudio de las variables de reacción, dado que no habíamos logrado mejorar significativamente los resultados de reactividad y selectividad de los primeros ensayos, decidimos volver al estudio del papel del disolvente, pero ahora centrándonos en el uso de alcoholes fluorados que habían dado muy buenos resultados en otros procesos de activación C-H recientemente publicados (Tabla 3.7).¹⁴²

Así, se observó una conversión prácticamente completa en trifluoroetanol proporcionando una mezcla casi equimolecular de producto mono- y diarilado (entrada 1). Una reactividad aun mayor se observó en 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol (HFIP) permitiendo reducir los tiempos de reacción a tan solo 4 h al llevar a cabo la reacción en las condiciones estándar de concentración (1 M) y temperatura (150 °C) (entrada 2). Dado este notable incremento de reactividad en HFIP estudiamos igualmente la reacción a temperaturas inferiores (entradas 3-6), encontrando que tiene lugar igualmente a 130 °C y 110 °C, aunque en ambos casos es necesario un tiempo de reacción muy prolongado (63 h) para conseguir conversiones elevadas (entradas 4 y 6). La mayor reactividad en HFIP permitió llevar a cabo la reacción a 150 °C a concentraciones inferiores (0.1 M) con conversión completa tras 15h de reacción (entrada 7), manteniéndose la moderada selectividad mono/diarilación.

Tabla 3.7. Efecto de disolventes fluorados y temperatura

4-iodotolueno (2.5 equiv)
Pd(OAc)₂ (10 mol%)
AgOAc₂ (2 equiv)
disolventes fluorados
T^a (°C), tiempo

12a → 13a + 14a

Entrada	Disolvente	Concentración	T ^a (°C)	Tiempo (h)	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	CF ₃ CH ₂ OH	1 M	150	15	1:45:54
2	HFIP	1 M	150	4	3:50:47
3	HFIP	1 M	130	6	10:55:35
4	HFIP	1 M	130	63	4:50:46
5	HFIP	1 M	110	15	65:31:4

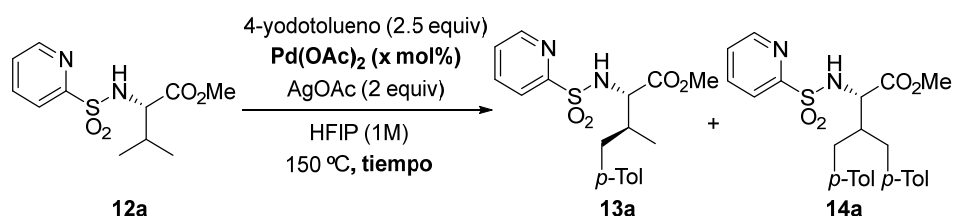
¹⁴² a) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 19076. b) M. Ochiai, K. Miyamoto, T. Kaneaki, S. Hayashi, W. Nakanishi, *Science* **2011**, 332, 448.

6	HFIP	1 M	110	63	12:57:31
7	HFIP	0.1 M	150	15	0:51:49

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción.

Por último, también se evaluó la posibilidad de reducir la cantidad de Pd(OAc)₂ utilizando HFIP como disolvente (Tabla 3.8), encontrando que la reacción puede llevarse a cabo con 5 mol% (entrada 2) e incluso 2 mol% (entrada 3), aunque la reacción requiere tiempos de reacción largos.¹⁴³

Tabla 3.8. Efecto de la cantidad de Pd(OAc)₂



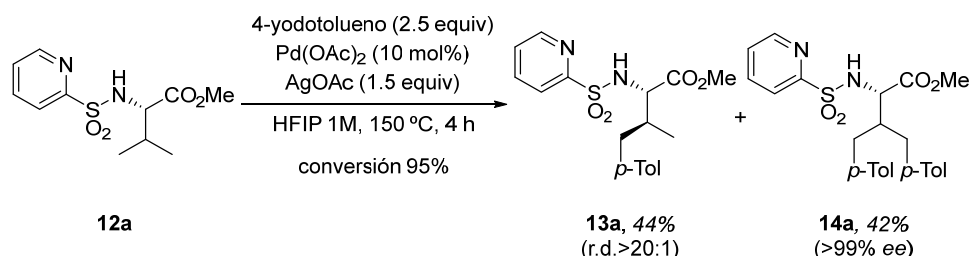
Entrada	Pd(OAc) ₂ (x mol%)	tiempo	Relación 12a:13a:14a (%) ^a
1	10	4 h	5:51:44
2	5	44 h	0:62:38 ^b
3	2	24 h	12:53:35

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción. ^b Se observa la formación de subproductos

También estudiamos la cantidad de AgOAc requerida en la reacción, encontrando que en HFIP se obtiene el mismo resultado empleando 1.5 equiv. que 2 equiv. En definitiva, tras esta larga serie de experimentos de optimización, las mejores condiciones encontradas para la reacción de γ -arilación del derivado de L-valina **12a** fueron Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgOAc (1.5 equiv.), 4-yodotolueno (2.5 equiv.) en HFIP (1M) a 150 °C durante 4 h. En estas condiciones la conversión fue del 95%, formándose una mezcla 53:47 de

¹⁴³ Entre otras variables de reacción también estudiamos la adición de ciertos aditivos que habían sido de utilidad en otras reacciones de funcionalización C-H tales como 1,4-benzoquinona, 2,2'-bipiridina o Boc-Val-OH. Sin embargo en ningún caso se consiguieron reactividades o selectividades superiores a las anteriormente obtenidas. Para ejemplos de utilización de estos aditivos en reacciones de funcionalización C(sp³)-H véase por ejemplo: a) B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4882. b) K. J. Fraunhofer, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 7274.

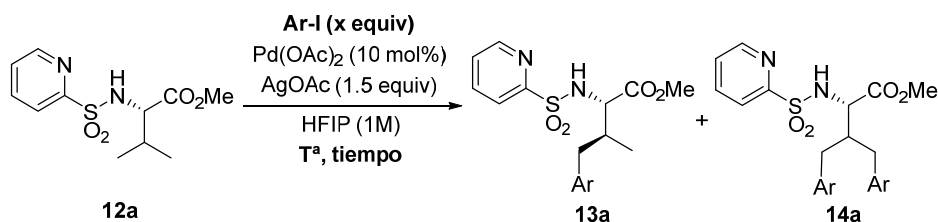
producto mono- y diarilado. Tras separación por cromatografía en columna ambos productos se obtuvieron con rendimientos aislados del 44% y 42%, respectivamente (Esquema 3.29). Por otra parte, confirmamos que durante el proceso no tiene lugar la racemización del carbono α como se demostró por la alta pureza enantiomérica del producto diarilado **14a** determinada por HPLC (>99% ee).



Esquema 3.29

Por último, abordamos la influencia de la cantidad de yodoareno en la mono/diarilación de **12a** (Tabla 3.9). Así, al aumentar la cantidad de 4-yodotolueno hasta 5 equiv. se observó una conversión completa, con formación muy mayoritaria del producto diarilado **14a**, que se aisló con un rendimiento del 92% tras purificación por cromatografía en columna (entrada 2). Por el contrario, con objeto de optimizar la formación del compuesto monoarilado **13a** redujimos la cantidad de 4-yodotolueno a 1.5 equiv. (entrada 3). En estas condiciones la reacción transcurrió con un 70% de conversión y una selectividad moderada 67/33 a favor del producto monoarilado. Afortunadamente, cuando la reacción de γ -arilación se llevó a cabo con 2.5 equiv. de 4-yodotolueno, pero a una temperatura inferior (140 °C durante 4 h) se obtuvo mayoritariamente el producto de monoarilación **13a** (relación 80:20), que se aisló con un 70% de rendimiento tras purificación cromatográfica (entrada 4).

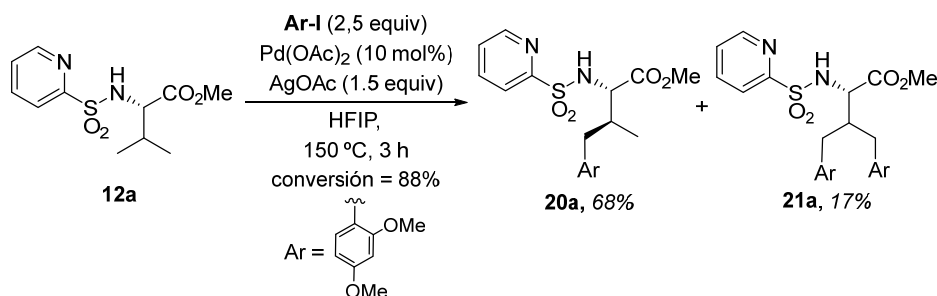
Tabla 3.9. Estudio de la selectividad mono/di en la γ -arilación del derivado de L-valina **12a.**



Entrada	Arl (equiv.)	T ^a (°C)	tiempo	Conv. % ^a (13a:14a)	Rto. ^b 13a:14a	
1	4-Me-C ₆ H ₄ -I (2.5)	150	4 h	95 (53:47)	44	42
2	4-Me-C ₆ H ₄ -I (5) ^c	150	4 h	100 (8:92)	6	92
3	4-Me-C ₆ H ₄ -I (1.5)	150	4 h	70 (67:33)	-	-
4	4-Me-C ₆ H ₄ -I (2.5)	140	4 h	90 (80:20)	70	18

^a Determinado mediante ¹H RMN en los crudos de reacción. ^b Rendimientos aislados tras purificación por columna cromatográfica. ^c 3 equiv. AgOAc.

Es interesante destacar que un resultado similar, tanto de selectividad como de reactividad, se obtuvo al llevar a cabo la reacción γ -arilación con el 2,4-dimetoxiyodobenceno, aislándose el derivado monoarilado **20a** un 68% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 3.30).



Esquema 3.30

A la vista de estos resultados se puede concluir que se han encontrado condiciones adecuadas para la reacción de γ -arilación del derivado de L-valina portador del grupo director *N*-2-(piridilsulfonilo). La reacción transcurre con completa diastereoselectividad en la formación del producto de monoarilación y se puede controlar aceptablemente la selectividad mono/diarilación en función de la temperatura y cantidad de yodoareno.

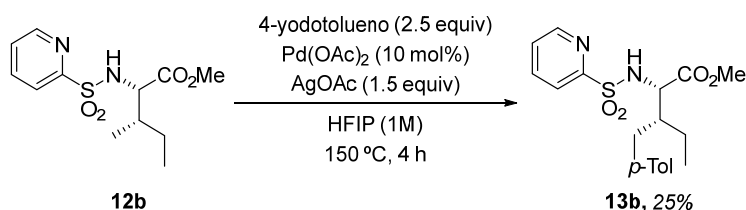
3.4. ALCANCE ESTRUCTURAL

3.4.1. Versatilidad en el aminoácido

Una vez establecidas las condiciones óptimas de γ -arilación para el derivado de L-Valina **12a**, nos propusimos estudiar la versatilidad del método con respecto a la estructura del aminoácido.

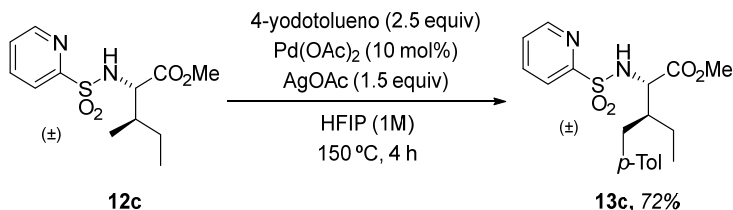
a) Derivados de L-Isoleucina y *allo*-Isoleucina

Primeramente, evaluamos la reacción de arilación empleando el derivado de L-isoleucina **12b** que posee en posición γ hidrógenos correspondientes a un grupo metilo y un grupo metileno. Al aplicar las condiciones estándar de reacción, [Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgOAc (1.5 equiv.), 4-Me-C₆H₄-I (2.5 equiv.) en HFIP (1 M) durante 4 h] se observó una conversión parcial (alrededor del 50%), aislándose el derivado monoarilado **13b** con un 25% de rendimiento tras purificación cromatográfica (Esquema 3.31). En la mezcla de reacción no se observó ni la formación del producto diarilado ni el producto de arilación en la unidad metilénica, pero sí la aparición de productos secundarios de descomposición del sustrato de partida. La utilización de tiempos de reacción más prolongados o mayores cantidades de yodoareno y AgOAc no permitieron mejorar este modesto rendimiento debido a la aparición de productos de descomposición.



Esquema 3.31

Por el contrario, cuando se aplicaron las mismas condiciones estándar de arilación catalizada por paladio al caso de la (\pm)-*allo*-isoleucina **12c**, diastereoisómero de la isoleucina, se observó una reacción muy limpia, aislándose el producto de monoarilación **13c** con un rendimiento del 72% (Esquema 3.32). Nuevamente no se detectaron productos de diarilación ni de funcionalización del grupo metileno.



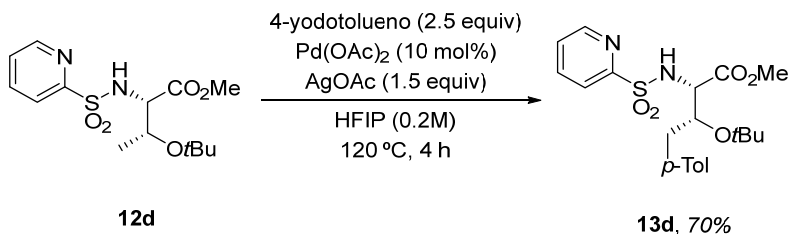
Esquema 3.32

Este perfil reactivo tan distinto entre la isoleucina y la *allo*-isoleucina puede interpretarse fácilmente en función del resultado previo obtenido en la arilación de la valina, donde únicamente el metilo pro *S* experimentaba la reacción de

arilación. Esta misma orientación estereoquímica del grupo metilo es la que se encuentra en la *allo*-isoleucina, pero no en la isoleucina. Por otra parte, al igual que en otros precedentes descritos en la bibliografía, la ausencia de productos de arilación en la posición metilénica indican la mayor reactividad del enlace $C(sp^3)-H$ del grupo metilo.

b) Derivado de L-Treonina

También llevamos a cabo la reacción de arilación del derivado de L-treonina **12d**, que además del grupo director *N*-(2-piridil)sulfonilo presenta el grupo hidroxilo en posición β protegido como éter *tert*-butílico. En este caso en las condiciones habituales de reacción (en HFIP a 150 °C durante 4 h) se apreció la formación de una mezcla compleja de reacción debido especialmente a procesos competitivos de eliminación de la función alcoxílica en posición β . Tras diversos ensayos modificando las condiciones de reacción, encontramos que las reacciones secundarias se minimizaban en gran medida al disminuir la temperatura de reacción. De este modo, al llevar a cabo la reacción a 120 °C el producto de γ -arilación **13d** se obtuvo con un rendimiento aislado del 70% (Esquema 3.33).



Esquema 3.33

c) Derivado de Homoalanina

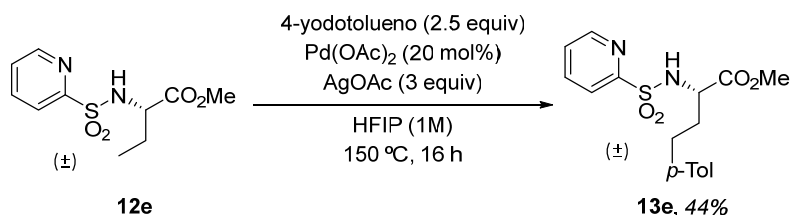
Ampliando el alcance estructural del método abordamos a continuación la arilación del derivado de homoalanina **12e**.¹⁴⁴ Para este sustrato, en las condiciones habituales de reacción [Pd(OAc)_2 (10 mol%), AgOAc (2 equiv.), 4-yodotolueno (2.5 equiv.) en HFIP (1M) a 150 °C] observamos un grado de conversión muy bajo incluso tras largos tiempos de reacción (conversión del 30% tras 21 h). Este resultado está probablemente relacionado con la mayor movilidad conformacional del resto alquilo primario de este aminoácido, en

^{30a} G. He, G. Chen, *Angew. Chem Int. Ed.* **2011**, 50, 5192.

¹⁴⁴ Los derivados de homoalanina son igualmente interesantes en química médica. Por ejemplo, la L-homofenilalanina es un intermedio en la síntesis del Enalapril, fármaco empleado en el tratamiento de la hipertensión.

comparación con los sustratos anteriores que poseen restos más voluminosos con estructura secundaria, lo que dificultaría entrópicamente la formación del paladaciclo intermedio clave.

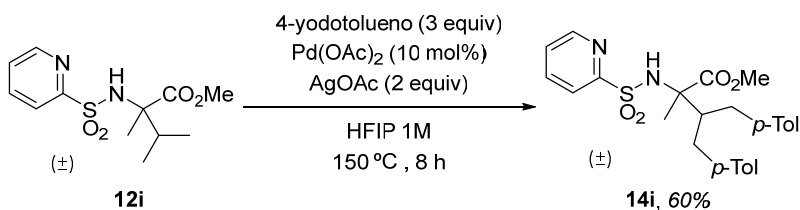
Tras diversos ensayos, especialmente empleando mayores cantidades de Pd(OAc)₂ (20 mol%) y AgOAc (3 equiv.) el producto de monoarilación **13e** se logró aislar con un rendimiento del 44% (Esquema 3.34).



Esquema 3.34

d) Derivado de α -metilvalina

También estudiamos la reacción de arilación C–H de un derivado de aminoácido portador de un centro cuaternario en posición α , el derivado de α -metilvalina **12i**. Desde los primeros ensayos este sustrato evidenció una gran tendencia a proporcionar el producto de doble arilación, mucho mayor que la previamente observada para el derivado de valina **12a**. En ningún caso fue posible el aislamiento del producto de monoarilación (ni siquiera al disminuir la cantidad de yodoareno), detectándose siempre el producto de diarilación **14i** como producto mayoritario con independencia del grado de conversión de la reacción. En las condiciones habituales de reacción **14i** se obtuvo con un rendimiento del 60% tras purificación cromatográfica (Esquema 3.35).

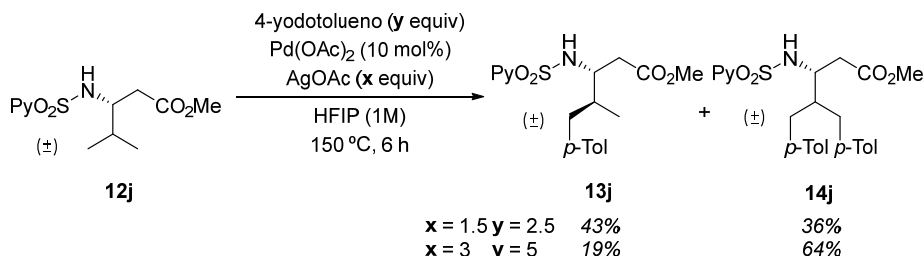


Esquema 3.35

e) Derivado de β -aminoácido

Finalmente exploramos la reactividad de un sustrato con estructura de β -aminoácido, el derivado de β -leucina **12j**. Este sustrato mostró una reactividad bastante similar a la del derivado de valina **12a**, pudiéndose conducir la

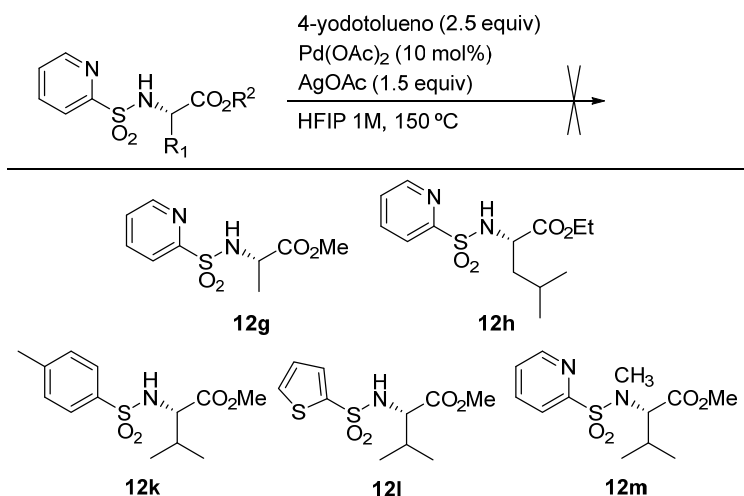
selectividad de la reacción de γ -arilación hacia la formación mayoritaria del producto monoarilado **13j** o diarilado **14j** en función de la cantidad de yodoareno utilizado (Esquema 3.36). Así, empleando 2.5 equiv. de 4-yodotolueno y 1.5 equiv. de AgOAc el producto de monoarilación **13j** se aisló con un rendimiento del 45% como único diastereómero (y un 36% del producto diarilado **14j**), mientras que en presencia de 5 equiv. de yodotolueno y 3 equiv. de AgOAc el producto diarilado **14j** se aisló con un rendimiento del 64% (y un 19% en producto monoarilado).



Esquema 3.36

f) Sustratos no reactivos

En el esquema 3.37 se muestran todos los derivados de aminoácido que no proporcionaron ningún producto de C-H arilación, con independencia de las condiciones ensayadas. Estos sustratos son los derivados de alanina **12g** y leucina **12h**, ambos carentes de un grupo metilo en posición γ . Análogamente tampoco se observó reacción con los derivados sulfonilados portadores de los grupos tosilato (**12k**) y 2-tiufenilsulfonilo (**12l**), así como con el derivado N-metilado de valina **12m**, sin protón ácido NH.

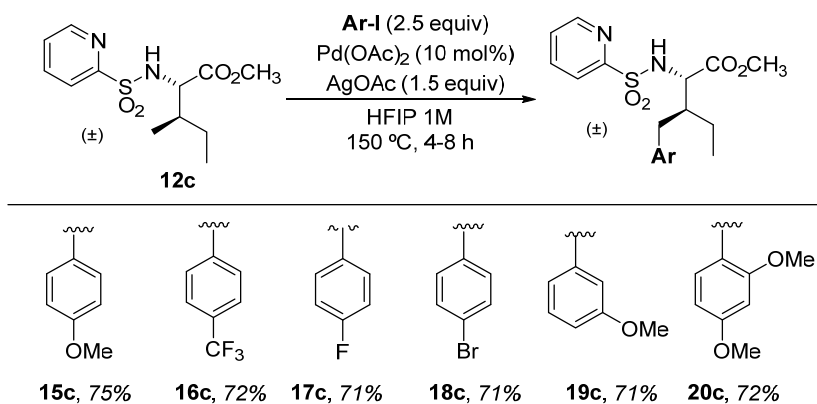


Esquema 3.37

La justificación de la ausencia de reactividad de estos sustratos se describirá posteriormente en el apartado de los estudios mecanísticos (apartado 3.6).

3.4.2. Versatilidad en el yodoareno

Una vez estudiado el alcance estructural de la reacción de γ -arilación para distintos aminoácidos, evaluamos la tolerancia del proceso respecto al yoduro de arilo, tomando como sustrato modelo el derivado de (\pm)-*allo*-isoleucina **12c** (debido a la ausencia de productos secundarios de diarilación en la reacción previa con 4-yodotolueno) y utilizando las condiciones estándar de reacción. Según puede apreciarse en el Esquema 3.38 se obtuvieron buenos y homogéneos resultados (productos **15c-20c**, rendimiento 70-75%) con todos los yodoarenos utilizados, independientemente de la naturaleza donadora o atractora de los sustituyentes y de su unicación, sea en posiciones para (**15c-18c**), meta (**19c**) u orto (**20c**). Es igualmente destacable la compatibilidad del proceso con la presencia de halógenos, especialmente el derivado bromado **18c**.



Esquema 3.38

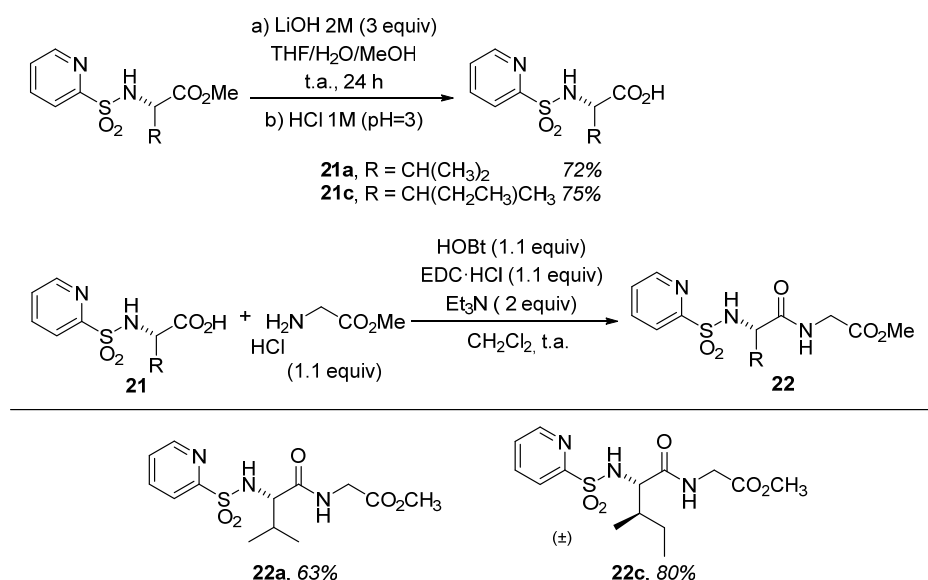
3.4.3. Extensión de la reacción de γ -arilación a dipéptidos

Tras los satisfactorios resultados obtenidos en la C-H γ -arilación de aminoácidos dirigida por el grupo 2-piridilsulfonilo, nos planteamos llegar un punto más lejos abordando el reto de la arilación directa de dipéptidos. cuando realizamos este estudio¹⁴⁵ los únicos precedentes de funcionalización C-H remota de péptidos catalizada por metales de transición se referían a la

¹⁴⁵ N. Rodríguez, J. A. Romero-Revilla, M. A. Fernández-Ibáñez, J. C. Carretero, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 175.

arilación del enlace C(sp²)-H en unidades de triptófano.¹⁴⁶ Esta ausencia de estudios previos sugería la dificultad de esta aproximación, posiblemente debido a la presencia del enlace amida peptídico y su posible interacción competitiva con el metal de transición.¹⁴⁷

La síntesis de los derivados de dipéptido portadores del grupo *N*-(2-piridil)sulfonilo valina-glicina **22a** y *allo*-isoleucina-glicina **22c** se sintetizaron fácilmente en dos etapas mediante hidrólisis del éster metílico de los aminoésteres de partida (**12a** y **12c**), obteniéndose los correspondientes ácidos **21a** y **21c**, respectivamente. Su posterior condensación con el glicinato de metilo en las condiciones habituales de formación de enlaces peptídicos [HOBT (hidroxibenzotriazol), EDC (*N*-(3-dimetilamonipropil)-*N*'-etilcarbodiimida hidroclicorada) y Et₃N] condujo a los derivados dipeptídicos valina-glicina **22a** y *allo*-isoleucina-glicina **22c** con rendimientos del 63% y 80%, respectivamente (Esquema 3.39).



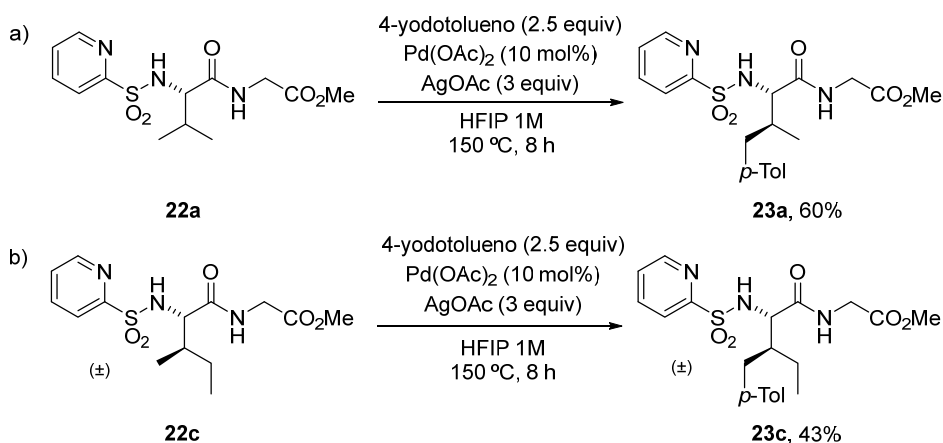
Esquema 3.39

Cuando la reacción de arilación catalizada por paladio de **22a** y **22c** se llevó a cabo en las condiciones estándar empleando 1.5 equiv. de AgOAc se apreció un bajo nivel de conversión. Sin embargo, esta reactividad se incrementó muy significativamente en presencia de 3 equiv. de AgOAc. Así, la reacción con el

¹⁴⁶ J. Ruiz-Rodríguez, F. Albericio, R. Lavilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1124.

¹⁴⁷ Muy recientemente y ya publicado nuestro estudio, el grupo de Yu ha descrito la funcionalización C-H en di- y tri- y tetrapéptidos catalizada por Pd(II): W. Gong, G. Zhang, T. Liu, R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16940.

dipéptido derivado de la L-valina-glicina **22a** en presencia de Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgOAc (3 equiv.) y 4-yodotolueno (2.5 equiv.) en HFIP 1M a 150 °C proporcionó el producto arilado **23a** con un rendimiento del 60% y como único diastereómero (Esquema 3.40a). En el caso del dipéptido derivado de la *allo*-isoleucina-glicina **22c** y en las mismas condiciones de reacción se obtuvo el producto **23c**, resultante de la funcionalización y del metilo, con un 43% de rendimiento aislado (Esquema 3.40b). Estos resultados de selectividad en la reacción de arilación C-H son muy similares a los obtenidos previamente con los correspondientes aminoácidos derivados de valina y *allo*-isoleucina y demuestran la aplicabilidad de nuestro método a la γ -arilación directa de dipéptidos.



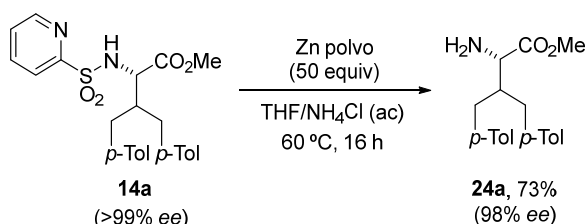
3.5. DESPROTECCIÓN DEL GRUPO 2-PIRIDILSULFONILO

Una vez llevada a cabo la reacción de funcionalización remota C(sp³)-H, quedaba por resolver la eliminación final del grupo director 2-piridilsulfonamido y consecuente liberación del correspondiente aminoácido libre γ -arilado. Este aspecto es particularmente relevante en el ámbito de la funcionalización de aminoácidos catalizada por Pd pues los únicos precedentes existentes al inicio de nuestra investigación, que como se ha descrito en la introducción implicaban el uso de protecciones del tipo *N*-Phth, *N*-(2-tiometil)fenilo, *N*-(8-aminoquinolino) o *N*-(2-picolinamido), o bien no se había descrito la reacción de desprotección o ésta tenía lugar con un importante grado de racemización en la posición enolizable C $_{\alpha}$.^{130,33-38}

^{29d} L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5188.

^{30a} G. He, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5192.

En nuestro grupo disponíamos de una amplia experiencia en la eliminación del grupo director *N*-(2-piridil)sulfonilo, especialmente en sustratos aromáticos (por ejemplo *N*-sulfonilindoles, *N*-sulfonilpirroles y *N*-sulfonilanilinas).¹³⁴ Esta reacción de desulfonilación se llevaba a cabo habitualmente mediante métodos reductores utilizando Mg en MeOH. Sin embargo, cuando estas condiciones se aplicaron al derivado de aminoácido **14a** apenas se observó reacción incluso tras largos tiempos de reacción (24 h). Tampoco resultó satisfactorio el ensayo de desprotección empleando Sml₂ en THF.¹⁴⁸ Finalmente, la reacción de desprotección sí pudo llevarse a cabo de forma limpia empleando Zn activado¹⁴⁹ en una mezcla acuosa THF/NH₄Cl a 60 °C.¹³⁸ De esta forma el aminoéster desprotegido **24a** se aisló con un 73% de rendimiento (Esquema 3.41). Es importante resaltar que en este proceso de desulfonilación apenas se detectó racemización en la posición C_α, obteniéndose **24a** con un 98% ee determinando por HPLC.



Esquema 3.41

A modo de recapitulación del proceso global de funcionalización C–H *ster metílico* de la valina, en el esquema 3.42 se muestra la secuencia en tres etapas correspondiente a la introducción del grupo director 2-piridilsulfonilo (98%), reacción de diarilación C–H (98%, escala 2 mmol) y desulfonilación final (73%).

¹²⁸ K. Chen, F. Hu, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3906.

¹²⁹ S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12135.

^{132a} Q. Zhang, K. Chen, W. Rao, Y. Zhang, F. J. Chen, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13588.

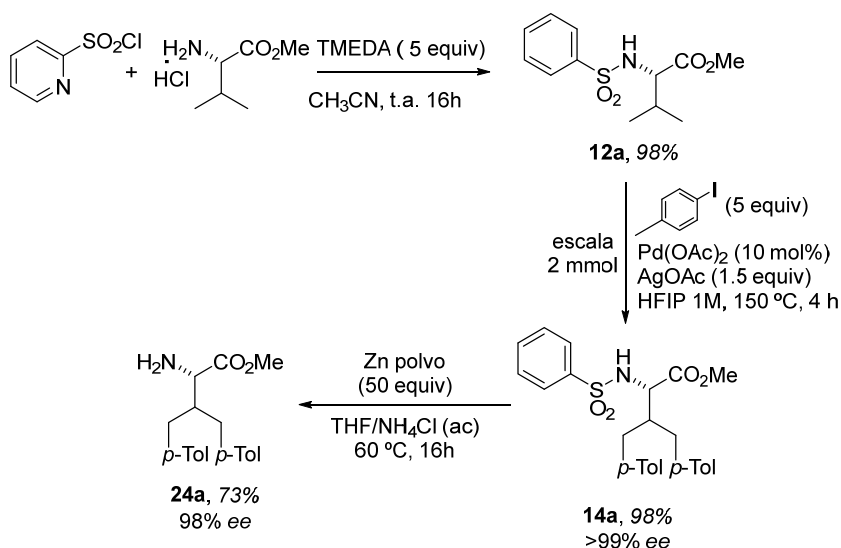
¹³⁰ M. Fan, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12152.

¹³⁴ C(sp²)–H indoles y pirroles: a) A. García-Rubia, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6511. b) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9676. C(sp²)–H en anilinas: c) A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927.

¹⁴⁸ C. Goulaouic-Dubois, A. Guggisberg, M. Hesse, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5969.

¹⁴⁹ La activación del Zn se realizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía: a) R. A. Holton, D. J. Crouse, A. D. Williams, R. M. Kennedy, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2317. b) R. A. Holton, R. M. Kennedy, H.-B. Kim, M. E. Kraft, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1597.

¹³⁸ Estudios realizados conjuntamente con la Dra. Nuria Rodríguez Garrido.


Esquema 3.42

3.6. ESTUDIOS MECANÍSTICOS

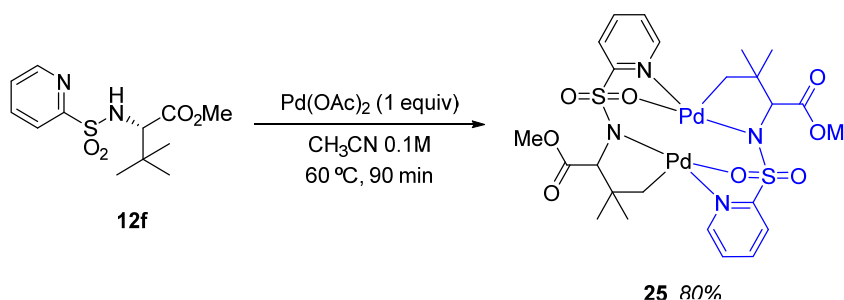
Para obtener información mecanística sobre esta reacción de funcionalización del enlace C(sp³)-H en aminoácidos empleando el grupo *N*-2-piridilsulfonilo como grupo director, llevamos a cabo diversos estudios tanto experimentales como computacionales.

Para aclarar el modo de coordinación del grupo director 2-piridilsulfonilo con el átomo de paladio estudiamos la reacción estequiométrica del derivado de terc-leucina con Pd(OAc)₂ en CH₃CN a 60 °C (Esquema 3.43). Lógicamente, se escogió el derivado de terc-leucina para evitar la reacción de β -eliminación en el posible paladaciclo formado. Tras eliminación del disolvente y recristalización (en hexano/CH₂Cl₂) del sólido resultante se obtuvieron cristales aptos para su estudio por difracción de Rayos X (Figura 2). Este complejo **25** resultó ser un paladaciclo con elementos estructurales de gran interés:

- El complejo es de naturaleza dimérica estando formado por dos unidades de aminoácido y dos átomos de paladio. Estos presentan una geometría plano cuadrada ligeramente distorsionada y una distancia Pd(1)-Pd(2) de 3.1276 Å, bastante próxima a la suma de los radios de van der Waals (3.25 Å).¹⁵⁰

¹⁵⁰ A. Bondi, *J. Phys. Chem.*, **1964**, 68, 441.

- b) Como cabía esperar, el paladacilo formado es de 5 miembros con formación del enlace C-Pd con uno de los metilos en posición γ . La longitud del enlace Pd-C es de 1.997 Å, muy similar a las distancias descritas para otros paladaciclos referibles.
- c) El resto de la esfera de coordinación del Pd corresponde a la coordinación con ambos átomos de nitrógeno, el piridínico y el de la unidad de sulfonamida, de diferentes unidades de *terc*-leucina, y la coordinación con el oxígeno sulfonílico.



Esquema 3.43

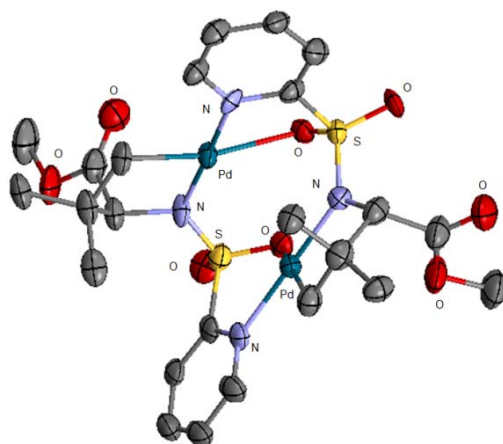


Figura 2. Rayos X del paladacilo **25**

Esta estructura del paladacilo justifica perfectamente el papel clave desempeñado por el grupo director 2-piridilsulfonilo y por tanto la ausencia de reactividad observada en el caso de otros tipos de sulfonamidas como los derivados tosilado (**12k**) o con estructura de 2-sulfoniltiofeno (**12l**). Igualmente, otros requerimientos estructurales necesarios para la formación del paladacilo clave son la existencia de un grupo metilo en posición γ y la presencia de la unidad ácida sulfonamídica NHSO_2 . La ausencia de estos elementos, por

ejemplo en los derivados de alanina (**12g**), leucina (**12h**) o sulfonamida *N*-metilada (**12m**), explicaría igualmente la falta de reactividad encontrada para estos sustratos (Figura 3).

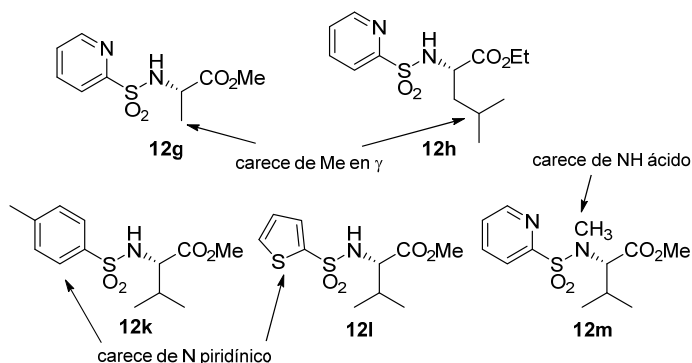
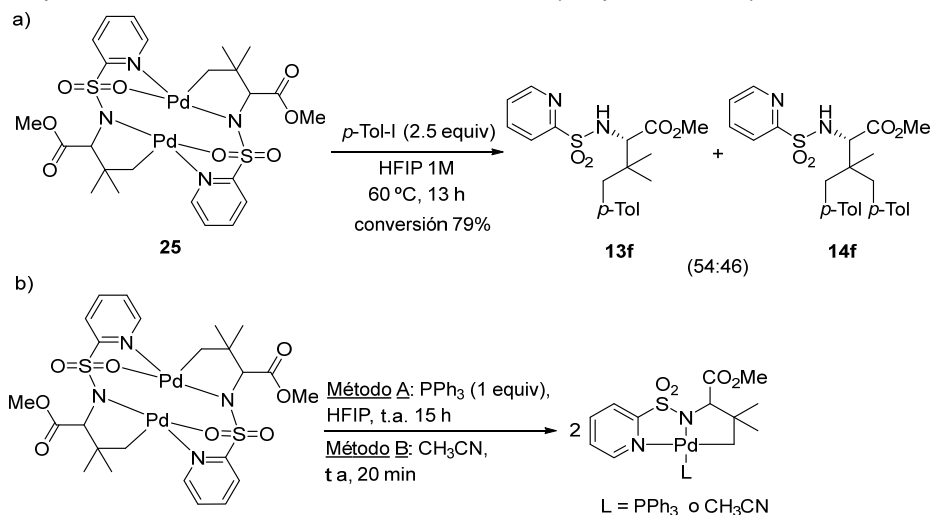


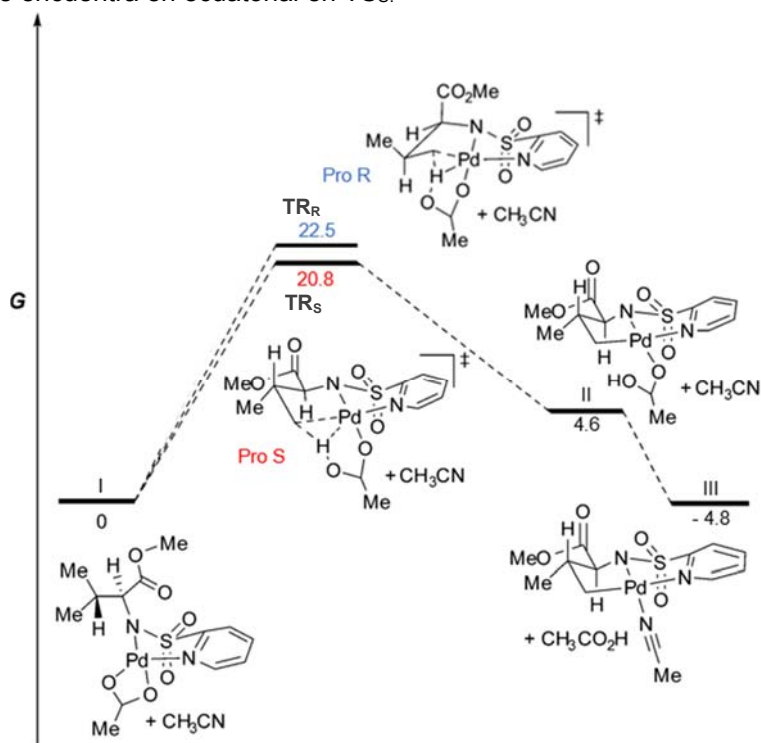
Figura 3: Sulfonamidas no reactivas

Con el paladaciclo **25** aislado evaluamos su reactividad con el 4-yodotolueno en HFIP. La reacción de arilación tuvo lugar incluso a 60°C proporcionando una mezcla de productos mono y di-arilados (**13f**:**14f**) con un rendimiento del 79% (Esquema 3.44a), lo que apoya fuertemente la participación de paladaciclos de cinco miembros en la reacción de arilación. Por otra parte, una vez finalizada mi participación en este tema investigador, la Dra. Fernández-Ibáñez y la Dra. Poveda estudiaron la disociación del dímero **25** en presencia ligandos (PPh₃) o disolventes coordinantes como acetonitrilo, encontrando que en estas condiciones el complejo **25** se disocia rápida y completamente en dos unidades monoméricas (Esquema 3.44b).¹⁴¹



Esquema 3.44

Por otra parte, se llevaron a cabo estudios computacionales DFT para explicar la elevada diastereoselectividad encontrada en la arilación del derivado de valina **12a** en presencia de CH_3CN como disolvente (Figura 4).¹⁵¹ Como puede apreciarse, a partir del complejo inicial **I** con coordinación del átomo de paladio con el grupo acetato y con los nitrógenos de la unidad de piridina y de la sulfonamida, el estado de transición de la paladación del metilo pro S (TS_S) es 1.7 Kcal/mol más estable (20.8 Kcal/mol) que el correspondiente a la paladación del metilo pro R (TS_R 22.5 Kcal/mol), lo que está en muy buena concordancia con los resultados experimentales que indican una acusada preferencia por la arilación del metilo pro S. La mayor inestabilidad de TS_R se debería en gran parte a la presencia del grupo CO_2Me en disposición axial, mientras que dicho grupo se encuentra en ecuatorial en TS_S .



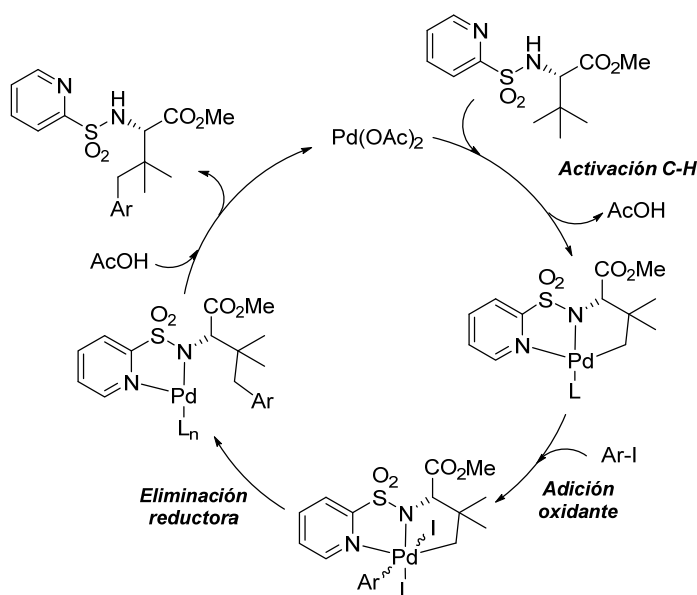
Perfil de energía de la etapa de activación C-H del derivado de valina **12a** en la fase gas (M06/6-311 + G (2df, 2p) (C, H, N, O, S), SDD (Pd)//B3LYP/6-31G(d) (C, H, N, O, S), SDD (Pd)). Los valores relativos de G son obtenidos para kcal/mol (298 K).

Figura 4

Con este conjunto de estudios y teniendo en cuenta las propuestas mecanísticas habitualmente planteadas en reacciones de arilación C-H

¹⁵¹ Los cálculos teóricos fueron realizados por la Dra. Inés Alonso.

referibles,⁴⁸ en el esquema 3.45 se muestra una hipótesis mecanística simplificada para el ciclo catalítico. Esta implicaría la activación inicial del enlace C-H con formación del paladaciclo de cinco miembros, reacción posterior de adición oxidante con el yodoareno para proporcionar un intermedio de Pd(IV), seguido de eliminación reductora con liberación del producto γ -arilado y de la fuente catalítica de Pd(II).



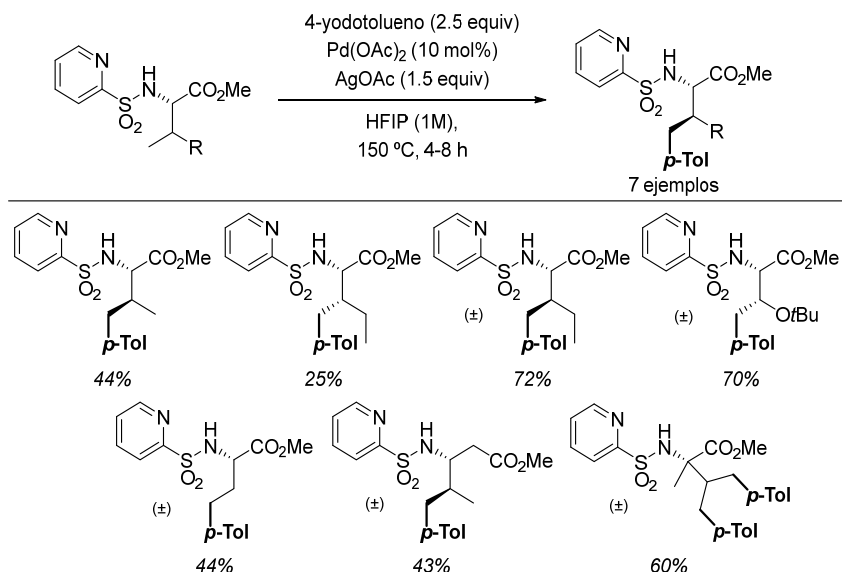
Esquema 3.45

3.7. Conclusiones

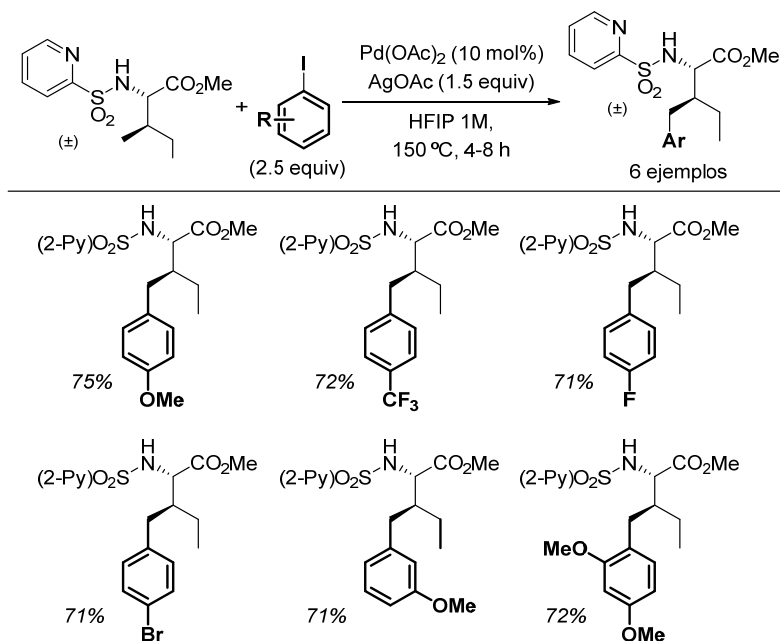
1. Se ha desarrollado un método eficaz de γ -arilación C(sp³)-H catalizada por paladio de derivados de aminoácidos dirigida por el grupo coordinante N-2-piridilsulfonilo. Las condiciones óptimas de reacción implican la reacción con yodoarenos en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) y AgOAc (1.5-2 equiv.) en HFIP a 150°C.
2. El alcance estructural de la reacción es bastante amplio, incluyendo aminoácidos del tipo valina, isoleucina, allo-isoleucina y treonina, así como aminoácidos con un carbono cuaternario en posición α y β -aminoácidos. En

⁴⁸. A. Poveda, I. Alonso, M. A. Fernández-Ibáñez, *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 3873

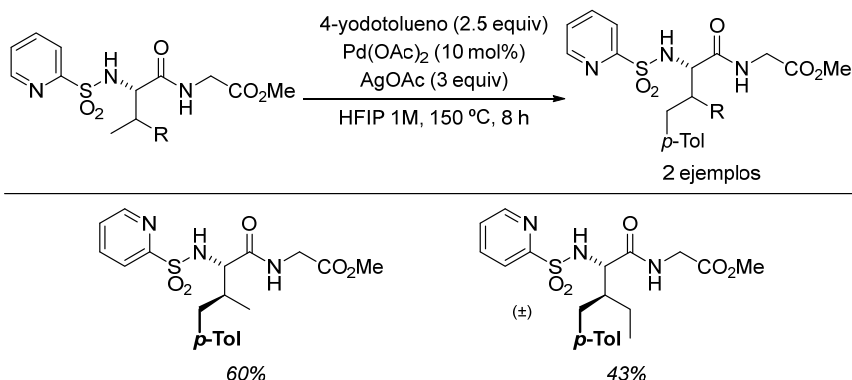
el caso de la valina la reacción de monoarilación tiene lugar selectivamente sobre el metilo pro S.



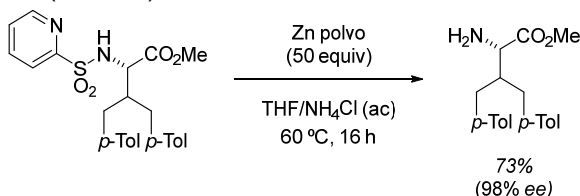
3. La reacción es igualmente compatible con una amplia diversidad de yodoarenos tanto con sustituyentes donadores como atractores. Es importante destacar que el método tolera la presencia de halógenos, incluido el átomo de bromo.



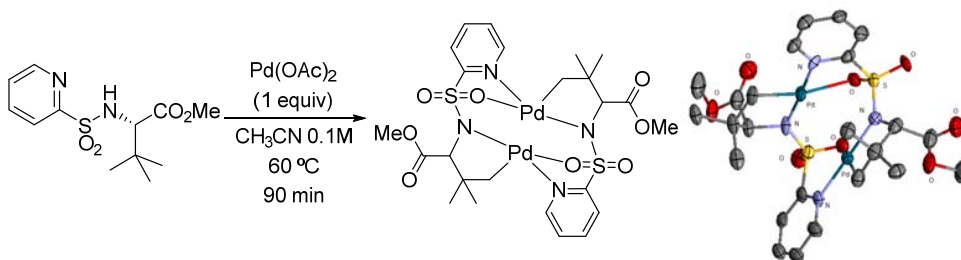
4. Este procedimiento se ha extendido al caso de la γ -arilación directa de dipéptidos, constituyendo los primeros ejemplos descritos en la bibliografía de este tipo de transformación.



5. Tras la reacción de funcionalización C-H, el grupo director 2-piridilsulfonilo puede eliminarse fácilmente en condiciones reductoras (Zn, THF/NH₄Cl a 60 °C). Por otra parte, esta desprotección transcurre sin apenas racemización en el carbono α (98% ee).



6. Se han llevado a cabo diversos experimentos mecanísticos que contribuyen a aclarar la naturaleza del proceso, entre ellos el aislamiento de un paladaciclo en la reacción estequiométrica del derivado de terc-leucina con Pd(OAc)₂. Este complejo presenta estructura dimérica y su coordinación con el nitrógeno piridínico, nitrógeno sulfonamídico y carbono en posición γ explicaría el papel clave del grupo 2-piridilsulfonilo en esta reacción de activación C-H, así como los requerimientos estructurales necesarios en la unidad de aminoácido. Se han realizado igualmente cálculos DFT que explican la elevada diastereoselectividad en la arilación del derivado de valina.



PARTE II

HIDROSILILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES E INTERNOS CATALIZADA POR COBRE DIRIGIDA POR FUNCIONES DE AZUFRE

CAPÍTULO 4

INTRODUCCIÓN: HIDROSILILACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR METALES DE TRANSICIÓN

4.1. PRECEDENTES GENERALES E IMPORTANCIA DE LOS DERIVADOS DE LOS VINILSILANOS EN QUÍMICA ORGÁNICA

Los organosilanos son compuestos orgánicos que presentan un enlace covalente entre un carbono y un silicio. Los primeros compuestos de este tipo fueron descubiertos por Friedel y Crafts en 1863, al hacer reaccionar tetraclorosilano con derivados de alquil zinc.¹⁵² Precisamente uno de estos compuestos, el tetrametilsilano (SiMe₄, TMS), se utiliza de manera general como patrón de referencia en resonancia magnética ya que contiene doce hidrógenos magnéticamente equivalentes y presenta un bajo desplazamiento químico con respecto a otros grupos funcionales. El enlace carbono-silicio no se encuentra polarizado y es bastante fuerte con una energía de disociación de 220-330 kJ/mol. Presenta un HOMO de alta energía y un LUMO de baja altitud, niveles comparables a los del enlace carbono-carbono. En virtud de estas características, el enlace se activa con relativa facilidad en reacciones catalíticas por coordinación con metales de transición. El silicio también forma enlaces con otros átomos como boro, azufre, estaño o germanio. De particular interés en el contexto de esta tesis doctoral es el caso del enlace silicio-boro, presente en los compuestos llamados sililboranos, descritos por primera vez en 1960.¹⁵³ Aunque el método de preparación más común de estos compuestos es a partir de la reacción entre aniones de silicio con haluros de boro,¹⁵⁴ también existen ejemplos de la estrategia inversa.¹⁵⁵

En las últimas décadas los organosilanos han recibido una atención creciente tanto en síntesis orgánica como en ciencia de materiales.¹⁵⁶ Las reacciones catalizadas por metales de transición de organosilanos son probablemente las más adecuadas para la síntesis de compuestos orgánicos de silicio. Por ejemplo, los hidrosilanos se activan con facilidad por catalizadores basados en metales de transición, generando procesos mecanísticamente similares a las reacciones de hidrogenación que se denominan de forma genérica “hidrosililaciones”. Estas hidrosililaciones se pueden clasificar en tres tipos en función del compuesto orgánico que se hidrosilila (alquenos, alquinos o compuestos carbonílicos, Esquema 4.1).

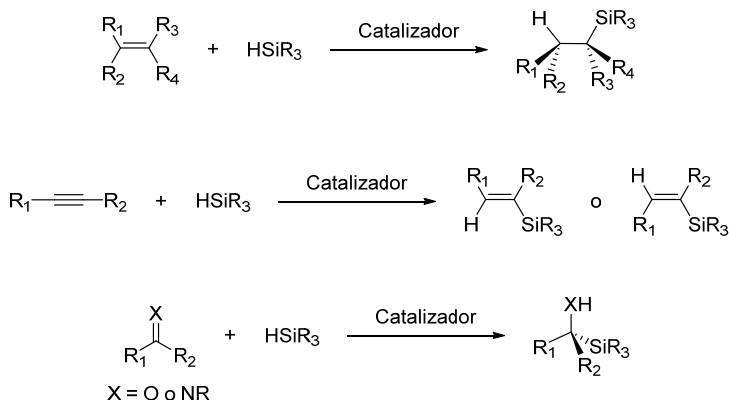
¹⁵² a) C. Friedel, J. M. Crafts, *Compt. Rendus*, **1863**, 56, 590. b) C. Friedel, J. M. Crafts, *Compt. Rendus*, **1865**, 60, 970.

¹⁵³ a) D. Seyferth, H.P. Kögler, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1960**, 15, 99; b) A. H. Cowley, H. H. Sisler, G. E. Ryschkewitsch, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 501

¹⁵⁴ W. Biffar, H.Nöth, R. Schwerthöffer, *Liebigs Ann. Chem.* 1981, 11, 2067

¹⁵⁵ A. Blumenthal, P. Bissinger, H. Schmidbaur, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 462, 107

¹⁵⁶ a) M. A. Brook, *Silicon in Organic, Organometallic and Polymer Chemistry*; Wiley: New York, **2000**. b) I. Ojima, Z. Y. Li, J. W. Zhu, *In Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Z. Rappoport, Y. Apeloig, Eds.; Wiley: Chichester, **1998**, 1687.



Esquema 4.1

Entre los organosilanos, los vinilsilanos han adquirido una particular importancia en síntesis orgánica debido a su versatilidad como “bloques de construcción” en secuencias sintéticas, por ejemplo como equiv. sintéticos estables de aniones vinílicos.¹⁵⁷ Consecuentemente, el desarrollo de nuevos métodos para su preparación constituye un área de incuestionable interés.¹⁵⁸ De entre las estrategias existentes para su síntesis, la hidrosilación catalítica de alquinos¹⁵⁹ (formalmente la adición de un enlace Si-H a un orbital π de un triple enlace), constituye sin duda el método más directo y atractivo al ofrecer amplias oportunidades de control estéreo- y regioquímico.¹⁶⁰ Sin embargo, la mayoría de los ejemplos descritos en la bibliografía se centran en el estudio de reacciones de hidrosililación de alquinos terminales. Esto es debido fundamentalmente a dos motivos:

1. La mayor reactividad de los alquinos terminales comparada con la de los alquinos internos.

¹⁵⁷ a) T. A. Blumenkopf, L.E. Overman, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 857. b) T. Hiyama, *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; F. Diederich, P. J. Stang, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**; 421. c) S.E. Denmark, R.F. Sweis, *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; A. de Meijere, F. Diederich, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**, 163.

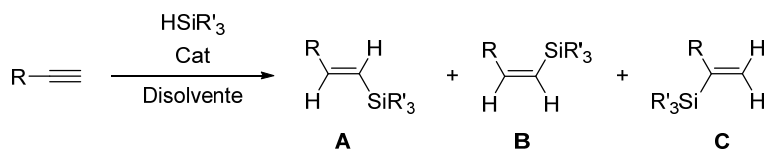
¹⁵⁸ a) I. Beletskaya, C. Moberg, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3435; b) M. Sugimoto, Y. Ito, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3221. c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, 853. d) D. S. W. Lim, E. A. Anderson, *Synthesis* **2012**, 44, 983.

¹⁵⁹ a) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, 853. b) H. Brunner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2749. a) L. Iannazzo, G. A. Molander, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4923. b) *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*; B. Marciniec, Ed.; Springer: Berlin, **2009**. c) A. K. Roy, *Adv. Organomet. Chem.* **2008**, 55, 1.

¹⁶⁰ a) L. Iannazzo, G. A. Molander, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4923. b) *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*; B. Marciniec, Ed.; Springer: Berlin, 2009. c) A. K. Roy, *Adv. Organomet. Chem.* **2008**, 55, 1.

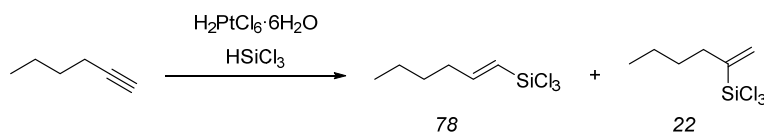
2. La inherente dificultad para controlar la regioquímica de la transformación cuando se utilizan alquinos internos asimétricamente sustituidos (es decir, con sustituyentes distintos en ambos carbonos).

Los problemas de selectividad en la hidrosililación de alquinos pueden ser parcialmente controlados a través del catalizador o el silano utilizado en el proceso. De forma muy general, la hidrosililación de un alquino terminal (la más frecuentemente estudiada) puede dar lugar a una mezcla de hasta tres especies: los dos vinilsilanos lineales correspondientes a la adición *cis* y *trans* del silano al alquino en el carbono terminal (especies **A** y **B**, Esquema 4.2) y el vinilsilano ramificado (especie **C**). A continuación se describen muy brevemente algunos ejemplos representativos de procesos de hidrosililación catalizada por metales de transición.



Esquema 4.2

Uno de los metales más utilizados en estas reacciones es el platino. Las hidrosililaciones de alquinos catalizadas por Pt suelen transcurrir a través de una adición *cis* del silano al alquino y por tanto con elevada o completa estereoselectividad *E:Z*. Por ejemplo, el acetileno se hidrosilila en presencia del catalizador de Speier ($\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) para dar lugar al correspondiente *trans*-vinilsilano,¹⁶¹ aunque con cantidades importantes del vinilsilano ramificado (Esquema 4.2).



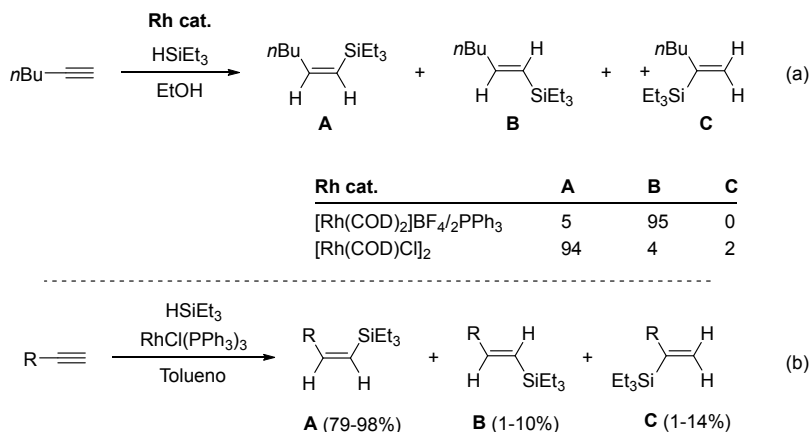
Esquema 4.3

Takeuchi demostró que la estereoselectividad de la hidrosililación de alquinos terminales puede ser controlada utilizando catalizadores de Rh y ciertos disolventes¹⁶² (Esquema 4.4a). Por ejemplo, la hidrosililación *sin* del hexino es muy mayoritaria al emplear $[\text{Rh}(\text{COD})_2^+]/\text{PPh}_3$ en etanol. Por el

¹⁶¹ S. E. Denmark, D. Wehrli, *Org. Lett.* **2000**, 2, 565.

¹⁶² a) R. Takeuchi, N. Tanouchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1994**, 1, 2909. b) R. Takeuchi, N. Tanouchi, *J. Chem. Soc. Commun.* **1993**, 1319.

contrario, la adición es principalmente *trans* en el mismo disolvente si en lugar de una especie de Rh catiónico se emplea una especie neutra $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$. También se obtiene una adición mayoritariamente *trans* en presencia del catalizador de Wilkinson y utilizando tolueno como disolvente (Esquema 4.4b).^{163,164} Cabe destacar que estas combinaciones de catalizadores basados en Rh inhiben de forma casi completa la formación del vinilsilano ramificado.



Esquema 4.4

La hidrosilación de alquinos también puede ser catalizada por complejos organometálicos de Ru, siendo la regioselectividad y la estereoselectividad del proceso muy dependientes de la naturaleza del catalizador.¹⁶⁵ Por ejemplo, la hidrosilación de un alquino terminal catalizada por $[\text{CpRu}(\text{CNMe})_3]^+$ permitió obtener casi exclusivamente el vinilsilano ramificado (Esquema 4.5a).¹⁶⁶ Empleando un complejo análogo de rutenio $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]^+$ (Cp^* = pentametilciclopentano) se hidrosilaron alquinos internos con regioselectividades del orden 4:1, obteniéndose mayoritariamente el producto de *trans* hidrosilación (Esquema 4.5b).¹⁶⁵ De igual manera, el empleo del catalizador de $[\text{Ru}(\text{cimen})\text{Cl}_2]_2$ ¹⁶⁷ permite la hidrosilación *trans* en alquinos terminales para dar lugar a los correspondientes vinilsilanos terminales.

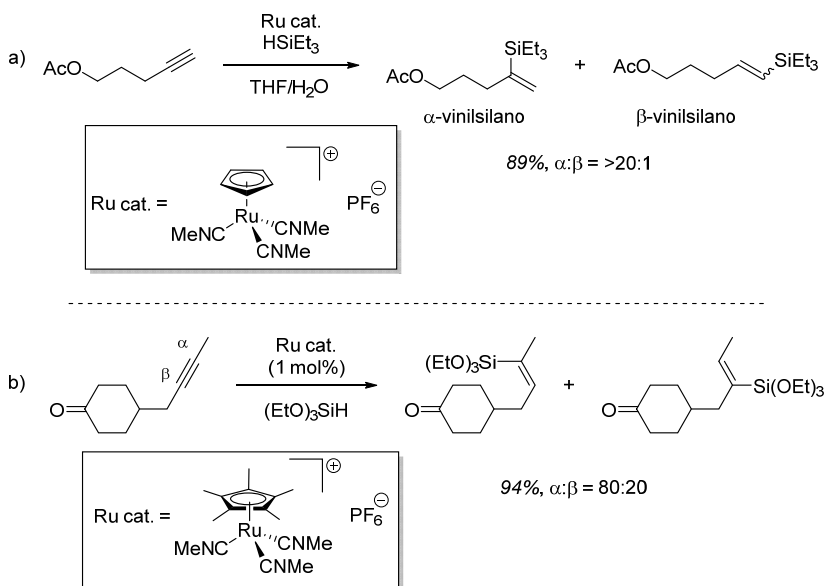
¹⁶³ a) I. Ojima, N. Clos, R. J. Donovan, P. Ingallina, *Organometallics* **1990**, 9, 3127. b) I. Ojima, Z. Li, J. Zhu, *In The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; Z. Rappoport, Y. Apeloig, Eds. Wiley, New York, **1998**, Vol. 2, 1687.

¹⁶⁴ R. S. Tanke, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7984.

¹⁶⁵ a) B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jorge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7922. b) L. W. Chung, Y. D. Wu, B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11578. c) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 30. d) B. M. Trost, Z. T. Ball, K. M. Laemmerhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10028. e) B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17644.

¹⁶⁶ B. M. Trost, P. L. Fraisse, Z. T. Ball, T. Jorge, *Angew. Chem Int. Ed.* **2002**, 41, 1059.

¹⁶⁷ Y. G. Na, S. B. Chang, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1887.

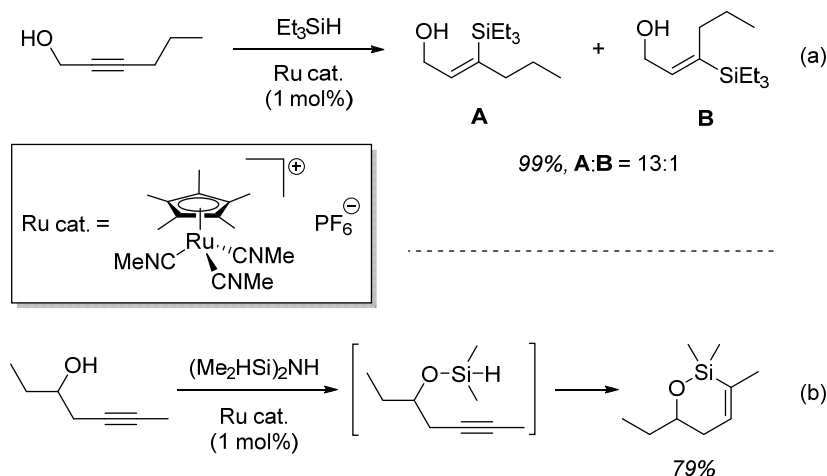


Esquema 4.5

Estudios realizados en el grupo de Trost¹⁶⁸ han demostrado que la hidrosililación catalizada por rutenio de alquinos terminales e internos puede llevarse a cabo en presencia de varios grupos funcionales, entre ellos el grupo hidroxilo. Generalmente estos procesos transcurren con una elevada regioselectividad (Esquema 4.7a). Un estudio publicado por el mismo grupo apunta a la formación de un enlace entre los átomos de silicio y oxígeno (Esquema 4.7b) como etapa crucial del proceso.¹⁶⁹ Es importante destacar que estos trabajos representan la única aproximación eficaz descrita en la bibliografía sobre la hidrosililación regioselectiva de alquinos internos asimétricos con sustituyentes que presentan similares propiedades estéricas y electrónicas.

¹⁶⁸ B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jorge, *Angew. Chem Int. Ed.* **2003**, 42, 3415.

¹⁶⁹ B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 30.



Esquema 4.7

4.2. HIDROBORILACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR COBRE

4.2.1. Precedentes bibliográficos

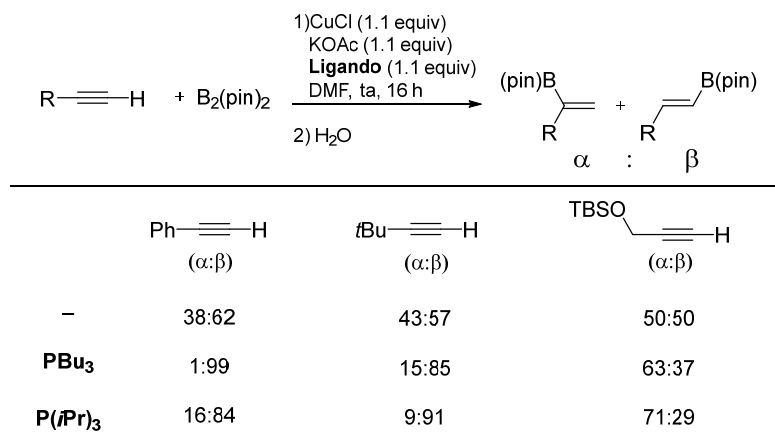
El problema de la regioselectividad en la reacción de hidrometalación de alquinos se ha estudiado en profundidad en el marco de las hidroborilaciones. Estas transformaciones guardan gran similitud con las hidrosililaciones y por este motivo se han utilizado con frecuencia como banco de pruebas para reacciones de hidrosililación. En este contexto resultan de particular interés estudios recientes sobre el uso de catalizadores de Cu^I en estas transformaciones.

En el año 2000, Miyaura y Hoshomi describieron de forma independiente¹⁷⁰ un método de hidroborilación formal de alquinos que suponía un *umpolung* formal de la tradicional reactividad electrófila de los boranos.¹⁷¹ Esta aproximación implica la reacción con un compuesto de diboro, como B₂(pin)₂, en presencia de cantidades estequiométricas de un complejo Cu-fosfina (Esquema 4.8).¹⁷²

¹⁷⁰ a) H. Ito, H. Yamanaka, J. I. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6821. b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 982.

¹⁷¹ Revisiones generales: a) L. Dang, Z. Lin, T. B. Marder, *Chem. Commun.* **2009**, 3987. b) J. A. Schiffrer, K. Mütter, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1194. c) M. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, 84, 983; d) E. Hartmann, D. J. Vyasab, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7917; e) J. Cid, H. Gulyás, J. J. Carbó, E. Fernández, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3558; f) A. D. J. Calow, A. Whiting, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5485. Para borilaciones en alquinos catalizadas por cobre con agentes diboro, véase: g) J. Yun, *Asian J. Org. Chem.*, 2013, 2, 1016; (h) R. Alfaro, A. Parra, J. Alemán, M. Tortosa, *Synlett* **2013**, 804; (i) T. Fujihara, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, 4, 1699.

¹⁷² a) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.*, **2000**, 982. b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 625, 47.



Esquema 4.8

Un aspecto muy destacable de este proceso de borilación basado en la utilización de $\text{B}_2\text{pin}_2/\text{Cu}$ es que permite un escenario para la inversión de la regioselectividad típica de las reacciones de hidroborelación, que transcurren muy habitualmente con regioselectividad anti-Markovnikov.¹⁷³

A pesar de que en estos primeros estudios los valores de regiocontrol no fueron en general excelentes, esta alternativa presenta la gran ventaja de que no se observan reacciones secundarias. Otra ventaja es que los precatalizadores de cobre son baratos y estables a la humedad y al aire. Por otra parte, a diferencia del comportamiento habitualmente observado en la reacción de alquinos con reactivos de diboro tales como $\text{B}_2(\text{pin})_2$ o $\text{B}_2(\text{cat})_2$ en presencia de metales como Pt,¹⁷⁴ la catálisis por cobre permite el acceso a productos de monoborilación de manera totalmente selectiva.

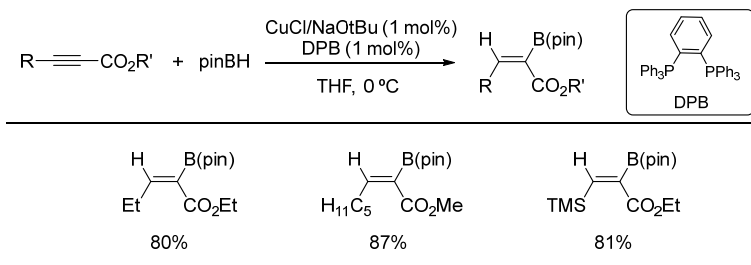
¹⁷³ Complejos metálicos de Rh e Ir también presentan una extraordinaria reactividad como catalizadores en reacciones de borilación empleando HBcat o HBpin como fuentes de boro. Para una revisión reciente de este tipo de procesos, véase: I. A. I. Mkhaliid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.

¹⁷⁴ Aunque el enlace B-B de los reactivos de diboro como $\text{B}_2(\text{pin})_2$ o $\text{B}_2(\text{cat})_2$ es inerte frente a alquinos debido a su fortaleza de enlace (≈ 104 Kcal/mol), estos reactivos experimentan una fácil reacción de adición oxidante con metales de transición en bajo estado de oxidación, lo que permite la borilación del alquino. Complejos de Pt^0 son capaces de catalizar la adición de especies de diboro a alquinos para dar los correspondientes alquenos *cis*-1,2-diborilados con buenos rendimientos. Mecánísticamente la adición procede mediante a) adición oxidante del reactivo de diboro a Pt^0 para dar un complejo B-Pt^{II}-B (I), b) inserción del alqueno en el enlace B-Pt que conduce a la especie vinilmetálica II y finalmente c) eliminación reductora que libera el alqueno diborilado III y regenera el complejo Pt^0 activo (véase esquema). Para una revisión reciente de reacciones de diborilación de alquenos y alquinos catalizadas por metales de transición, véase: J. Takaya, N. Iwasawa, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1993.

De acuerdo con los precedentes bibliográficos descritos, la hidroborilación de alquinos catalizada por complejos de Cu(I) puede lograrse mediante dos mecanismos diferentes: hidrocupración o borilcupración.

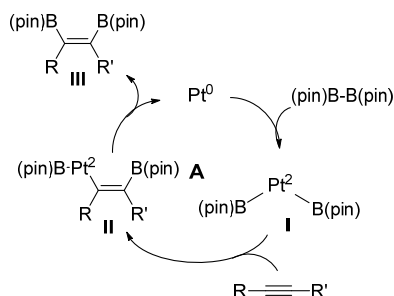
Hidrocupración

La reacción de hidroborilación vía hidrocupración implica la adición de un reactivo monoboro, como por ejemplo HBpin, al triple enlace del alquino. El único precedente de este tipo de hidroborilación empleando catálisis de cobre se debe al grupo de Lipshutz, que describió en 2008 un raro ejemplo de hidroborilación altamente regio- y estereoselectiva de alquinos internos no simétricamente sustituidos. Concretamente, la reacción de ésteres acetilénicos con HBpin como agente de hidroborilación (1.1 equiv.), en presencia de cantidades catalíticas (1 mol%) de CuCl, NaOtBu y 1,2-bis(difenilfosfino)benceno (DPB) condujo a los correspondientes vinil boronatos con completo regiocontrol (borilación en α con respecto al grupo éster, Esquema 4.9).¹⁷⁵



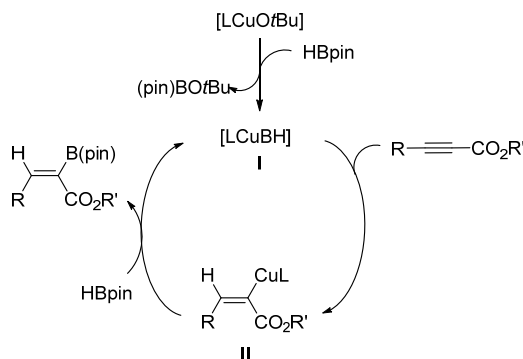
Esquema 4.9

Los autores propusieron un mecanismo que implica la formación inicial de un complejo [LCu(OtBu)] a partir de LCuCl y NaOtBu. A continuación, la reacción de dicho complejo con HBpin genera la especie catalíticamente activa que es un hidruro de cobre (LCuH, I). La adición *cis* de este complejo al alquino



¹⁷⁵ B. H. Lipshutz, Z. V. Boskovic, D. H. Aue, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 10183.

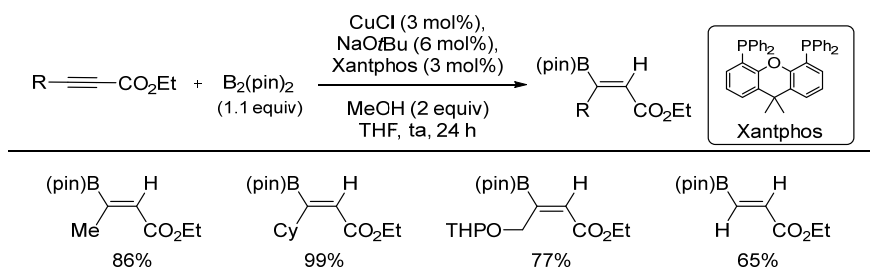
(hidrocupración) conduce a un complejo alquenil-Cu intermedio (II). La regioselectividad en esta etapa se debe a la fuerte diferenciación electrónica existente entre los dos sustituyentes unidos a los carbonos acetilénicos. Finalmente, la reacción del complejo vinil-cobre (II) con HBpin mediante transmetalación libera el producto de hidroboration a la vez que cierra el ciclo catalítico, regenerando la especie catalíticamente activa (I) (Esquema 4.10).



Esquema 4.10

Borilcupración

Los primeros ejemplos de borilación de alquinos con reactivos de diboro catalizada por Cu(I) fueron descritos en 2008 por el grupo de Yun, consistentes en la reacción de ésteres α,β -acetilénicos con $B_2(\text{pin})_2$ en presencia de CuCl/Xantphos (3 mol%), NaOtBu (6 mol%) y MeOH (2 equiv.). La reacción conduce a los correspondientes acrilatos β -borilados con un elevado control regio- y estereoquímico (Esquema 4.11).¹⁷⁶

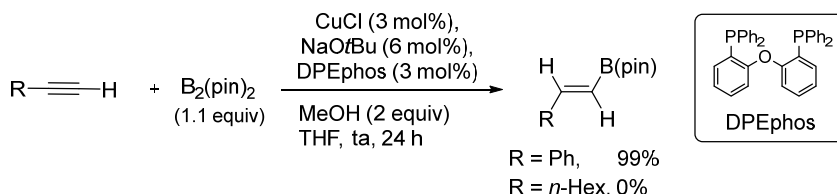


Esquema 4.11

Para comprobar si la presencia de un grupo atractor de electrones era indispensable para que la reacción tuviera lugar los autores sometieron al fenilacetileno a las condiciones optimizadas de reacción. Este sustrato condujo

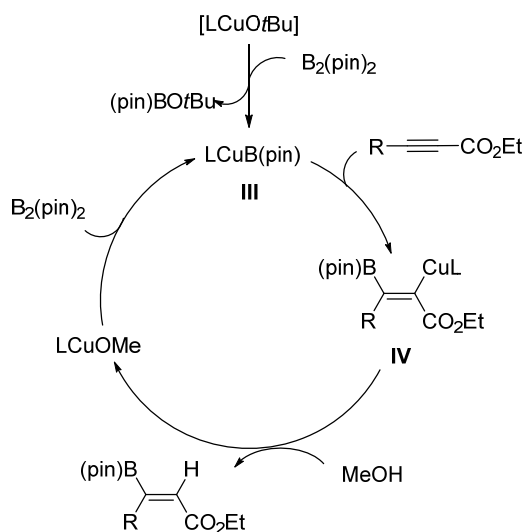
¹⁷⁶ J. Lee, J. Kwon, J. Yun, *Chem. Commun.* **2008**, 733.

igualmente al producto de adición con muy buen rendimiento cuando se empleó DPEphos como ligando. Sin embargo, los alquinos con sustitución alquílica resultaron inertes en idénticas condiciones (Esquema 4.12).



Esquema 4.12

El ciclo catalítico sugerido por los autores se inicia nuevamente con la formación de un complejo [LCu(OtBu)] a partir de LCuCl y NaOtBu. La reacción de este complejo con B₂(pin)₂ conduce en esta ocasión a la formación del complejo [LCuB(pin)] (**III**), que sufre una adición *cis* del alquino al enlace C-B dando lugar al intermedio vinil-cobre (**IV**). La regioselectividad de esta adición está gobernada por factores electrónicos en el caso del éster acetilénico (donde, al igual que en anterior caso, el cobre queda unido al C_α). Finalmente, la protonación del intermedio vinil-cobre (**IV**) con MeOH proporciona el producto final de β-borilación, generándose la especie [LCuOMe] que inicia un nuevo ciclo catalítico (Esquema 4.13).



Esquema 4.13

En concordancia con esta propuesta mecanística los autores observaron que el empleo de 2 equiv. de MeOH resultaba fundamental para alcanzar conversiones completas en condiciones suaves de reacción. Este aditivo facilita

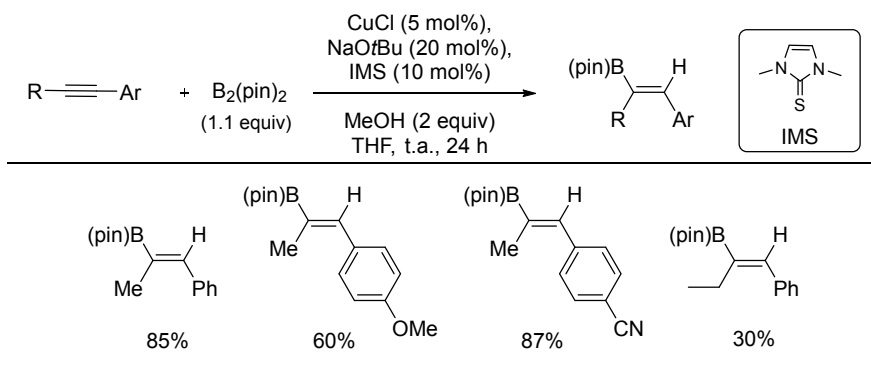
la regeneración de la especie nucleófila de boro vía metanolisis del complejo vinil-cobre intermedio (**IV**), acelerando así el proceso.

Un elemento diferenciador de la catálisis por Cu, en comparación con la catálisis por otros metales como Rh o Ir es que las primeras etapas de reacción implican la generación de un complejo [LCuH] (hidrocupración) o [LCuB(pin)] (borilcupración), mientras que la hidroborilación catalizada por Rh o Ir se inicia con una adición oxidante del metal al enlace B-H para dar intermedios del tipo B-M-H. Esto significa que en este último caso hay dos enlaces reactivos (B-M y M-H) que pueden incorporarse al ciclo catalítico, pudiendo conducir a una mezcla de regioisómeros o a otros productos secundarios. En el caso de la catálisis por Cu estos procesos competitivos no son posibles.

Yun describió posteriormente un nuevo sistema catalítico basado en complejos NHC-Cu^I para la borilación de arilalquinos internos con B₂(pin)₂. Entre los ligandos estudiados, el derivado 1,3-dimetilimidazolin-2-tiona (IMS) destacó por proporcionar niveles muy elevados de reactividad y regiocontrol (Esquema 4.14).¹⁷⁷ La diferenciación electrónica que introduce la presencia de un sustituyente arilo directamente unido a uno de los carbonos acetilénicos permite controlar la regioselectividad del proceso, obteniéndose los correspondientes alquenos borilados en posición β con respecto al sustituyente arilo. Esta regioselectividad se ha explicado argumentando que el carbono β presenta una cierta deficiencia electrónica debido a la conjugación con el grupo fenilo, haciendo más favorable el ataque de la especie de boro nucleófila en dicha posición. En concordancia con esta hipótesis, la reacción mostró una elevada sensibilidad a efectos electrónicos en la sustitución aromática, como lo demuestra el hecho de que sustratos portadores de grupos atractores de electrones en el anillo bencénico proporcionaron mejores conversiones que aquéllos con grupos donadores de electrones.

Esta metodología resultó ser muy eficaz únicamente en la borilación de 1-aril-1-propinos (R = Me), observándose una reactividad considerablemente inferior al aumentar el impedimento estérico de la cadena alifática. Por ejemplo, la borilación de 1-fenil-1-propino conduce al correspondiente vinilboronato con un 85% de rendimiento, mientras que la reacción con el 1-fenil-1-butino (R = Et) transcurre con tan solo un 30% de rendimiento (Esquema 4.14).

¹⁷⁷ H. R. Kim, I. G. Jung, K. Yoo, K. Jang, E. S. Lee, J. Yun, S. U. Son, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 758.

**Esquema 4.14**

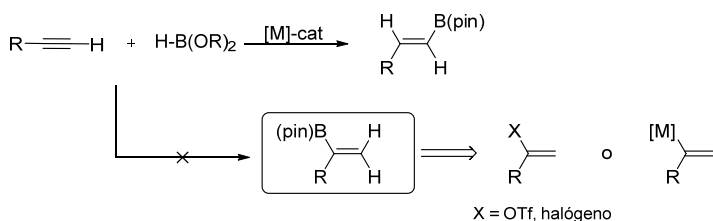
Poco después, el mismo grupo encontró que el alcance estructural de la reacción podía extenderse a una variedad más amplia de 1-aryl-1-alquinos internos empleando como catalizador un complejo monofosfina-Cu^I.¹⁷⁸ En cualquier caso, es importante destacar la necesidad de un sustituyente aromático sobre el carbono acetilénico para obtener buenas regioselectividades, ya que la utilización de alquinos internos dialquilados condujo a niveles de regioselectividad muy pobres.

Como se ha visto hasta ahora, aunque existen numerosos sistemas catalíticos eficaces para la hidroborilación de alquinos terminales, todas estas metodologías transcurren con regioselectividad anti-Markovnikov (borilación en posición β), es decir conducen a la formación de alquénilboronatos terminales. Por el contrario, el acceso a vinilboronatos ramificados (borilación α) habitualmente requiere el empleo de rutas alternativas indirectas que utilizan como material de partida alquenos funcionalizados como triflatos de enol o haluros vinílicos,¹⁷⁹ o bien reactivos de tipo alquénil-metal,¹⁸⁰ que a su vez son preparados a partir de alquinos terminales (Esquema 4.15).

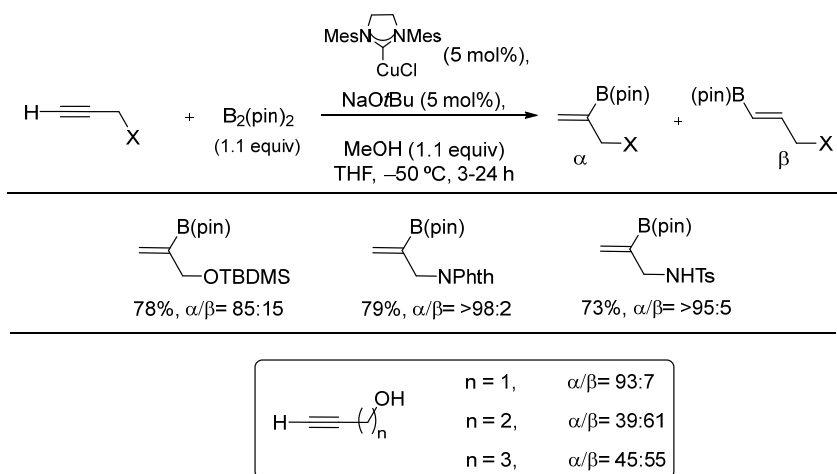
¹⁷⁸ H. R. Kim, J. Yun, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2943.

¹⁷⁹ a) H. C. Brown, N. G. Bhat, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 21. b) P. R. Eastwood, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3705. c) K. Takahashi, J. Takagi, T. Ishiyama, N. Miyauro, *Chem. Lett.* **2000**, 126. d) J. Kakagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyauro, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8001.

¹⁸⁰ a) K. Itami, T. Kamei, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14670. b) T. E. Cole, R. Quintanilla, S. Rodewald, *Organometallics* **1991**, 10, 3777.


Esquema 4.15

El grupo de Hoveyda alteró este paradigma en 2011 al publicar una síntesis directa α -selectiva de vinilboronatos internos mediante monoborilación de alquinos terminales con $\text{B}_2(\text{pin})_2$ catalizada por complejos NHC-Cu (Esquema 4.16).¹⁸¹


Esquema 4.16

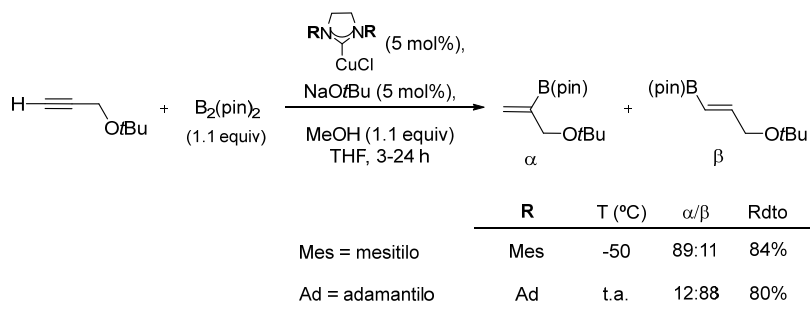
La reacción demostró ser compatible tanto con arilalquinos como con alquinos terminales alquílicos, si bien en este último caso el método estaba restringido al uso de derivados de alcoholes o aminas propargílicas,¹⁸² ya que el empleo de derivados homopropargílicos (con la función oxigenada o nitrogenada una posición más alejada del triple enlace) o simples alquil-alquinos proporcionaron unos niveles de regiocontrol muy pobres.¹⁸³ Además de la sustitución en el alquino, la naturaleza del ligando empleado también resultó esencial en el control de la regioselectividad (Esquema 4.17). De hecho, en este

¹⁸¹ H. Jang, A. R. Zhugralin, Y. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859. Véase también: Y. Lee, H. Jang, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18234.

¹⁸² La presencia de grupos carbonato en posiciones propargílicas lleva a cambio a la formación de alenilboronatos: H. Ito, Y. Sasaki, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15774.

¹⁸³ Esta restricción estructural es consistente con los resultados publicados por los grupos de McQuade y Tsuji con posterioridad: a) J. K. Park, B. A. Ondrusek, D. T. McQuade, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790. b) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4179.

trabajo de Hoveyda se describe que es posible dirigir la borilación hacia la obtención de α -vinilboronatos o hacia los correspondientes β -vinilboronatos mediante el ajuste de las propiedades electrónicas del complejo metálico. Estudios mecanísticos realizados por el mismo grupo de investigación sugieren que la inusual regioselectividad α es una consecuencia de un balance sutil de las características estéricas y electrónicas tanto del sustrato como del ligando NHC en la etapa clave de inserción del alquino al complejo NHCCu-B(pin).

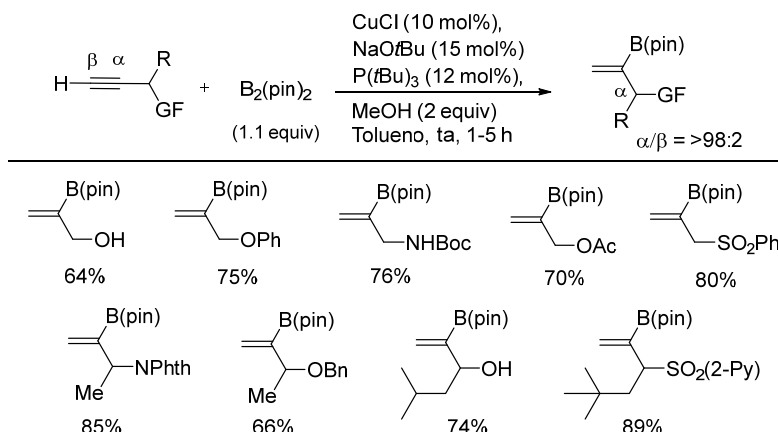


Esquema 4.17

4.2.2. Antecedentes de nuestro grupo investigador

De forma paralela, nuestro grupo de investigación inició un programa de investigación dirigido a solucionar el problema de la funcionalización regioselectiva de alquinos, tanto terminales como internos. En este contexto, en 2013 nuestro grupo describió un nuevo método general de borilación altamente α -regioselectivo de alquinos terminales portadores de una función de S, O ó N en la posición propargílica, siendo además aplicable, a diferencia del trabajo descrito por Hoveyda, a sustratos con sustitución adicional en la posición propargílica.¹⁸⁴ Por otra parte, en nuestro procedimiento el empleo de $P(tBu)_3$ como ligando resultó clave para obtener niveles elevados de reactividad y regiocontrol. La reacción tolera cargas catalíticas tan bajas como 0.5 mol% y puede escalarse a cantidades multigramo sin pérdida de eficacia (Esquema 4.18).

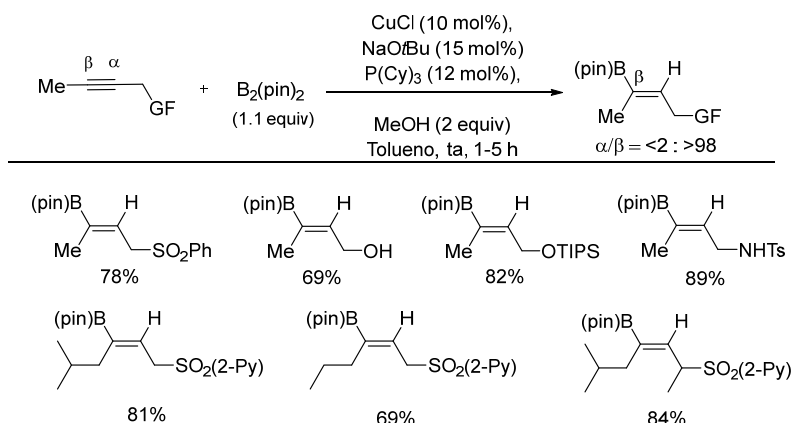
¹⁸⁴ A. L. Moure, P. Mauleón, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2054.



Esquema 4.18

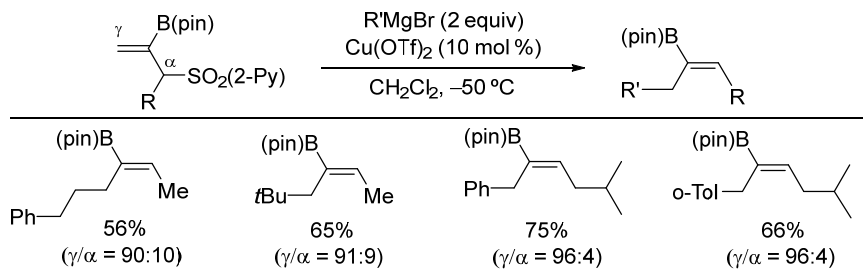
Esta metodología también se pudo aplicar a alquinos internos, lo que permitió el desarrollo de la primera reacción de hidrobromación regiocontrolada de alquinos dialquil sustituidos no simétricos.^{37a} En este caso la transformación tuvo lugar con elevada regioselectividad en la posición β con respecto al grupo director de la posición propargílica, resultando como ligando óptimo una trialquilfosfina algo menos impedida, como es la triciclohexilfosfina (PCy_3). Estudios computacionales DFT sugieren que el origen de este regiocontrol reside en la contribución de los orbitales del heteroátomo en la posición propargílica al HOMO del estado de transición, si bien los efectos estéricos tienen un papel modulador secundario de esta regioselectividad (Esquema 4.19).

^{37a} A. L. Moure, R. Gómez-Arrayás, D. J. Cárdenas, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219



Esquema 4.19

Es importante destacar que en ambos procesos el empleo de un grupo 2-piridilsulfonilo^{35,185} en la posición propargílica no solo actúa como controlador de la regioselectividad en la etapa de borilación sino que también permite la funcionalización posterior de los vinilboronatos resultantes mediante una reacción de sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizada por Cu. Según se indica en los Esquemas 4.20 y 4.21 esta reacción de sustitución alílica transcurre con niveles muy elevados de regioselectividad y estereoselectividad en función del patrón de sustitución del sustrato y las condiciones de reacción.

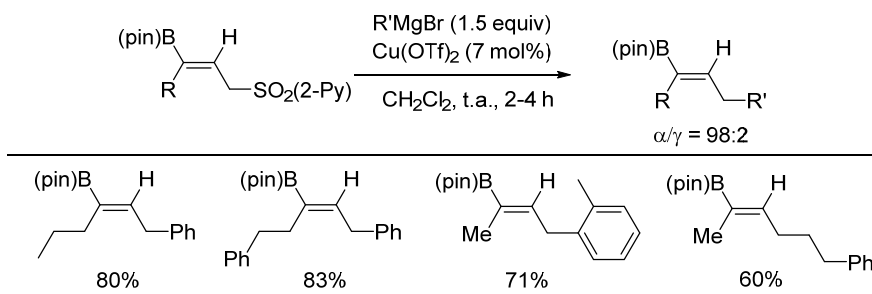


Esquema 4.20

³⁵ a) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3195. b) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1651. c) Pablo Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961. d) J. Esquivias, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9257.

¹⁸⁵ a) J.-N. Desrosiers, W. S. Bechara, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2315; b) P. H. Bos, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4219; c) S. Nakamura, H. Nakashima, H. Sugimoto, H. Sano, M. Hattori, N. Shibata, T. Toru *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2145; (d) N. Hussain, M. M. Hussain, M. Ziauddin, P. Triyawatanyu, P. J. Walsh *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6464; (e) S. Nakamura, M. Ohara, M. Koyari, M. Hayashi, K. Hyodo, N. R. Nabisaheb, Y. Funahashi, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4452.

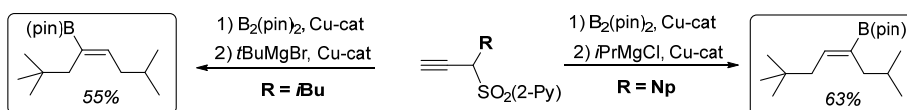
⁴⁹ A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10927.



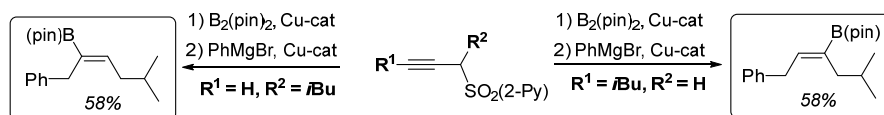
Esquema 4.21

En definitiva, mediante la utilización de alquinos sustituidos con el grupo 2-piridilsulfonilo en posición propargílica la secuencia borilación/sustitución alílica proporcionó acceso a vinilboronatos di- y trisustituidos. La extensión de esta metodología a alquinos internos ha permitido el desarrollo de la primera reacción de hidroboração formal de alquinos altamente regiocontrolada (Esquema 4.22).

a) A partir de alquinos terminales



b) A partir de un alquino terminal o interno



Esquema 4.22

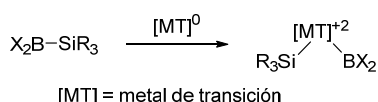
4.3. HIDROSILILACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR COBRE

Además de los compuestos con enlace B–B, otra familia de gran interés en síntesis orgánica es la de los compuestos con enlace B–Si. Este tipo de enlace presenta una serie de ventajas interesantes, entre las que destaca su estabilidad en comparación con los correspondientes compuestos con enlace Si–H y la posibilidad de activación quimioselectiva debido a la diferencia de electronegatividad entre los dos elementos que conforman el enlace B–Si. El enlace B–Si se puede activar de dos formas bien diferenciadas:¹⁸⁶

¹⁸⁶ Para consultar una revisión bibliográfica completa sobre la activación de este tipo de enlace, véase: M. Oestreich, E. Hartmann, M. Mewald, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 402.

1. Por adición oxidante de un metal de transición en bajo estado de oxidación (Esquema 4.23).¹⁸⁷ El descubrimiento de Ito¹⁸⁸ y Tanaka¹⁸⁹ de que el enlace B-Si se adiciona a varios metales de transición en bajo estado de oxidación (Pt⁰, Pd⁰ y Ni⁰) marcó el principio de la utilización de estos compuestos en Química Orgánica.^{192,190} En estos trabajos los autores describieron cómo después de la adición oxidante se produce una inserción migratoria sobre enlaces múltiples C-C que termina con un proceso de eliminación reductora cerrando así el ciclo catalítico. Siguiendo este proceso ambos elementos (B y Si) se incorporan en la molécula.

Activación por adición oxidante



Esquema 4.23

2. Por reacción con un nucleófilo aniónico, generalmente oxigenado (Esquema 4.24, ecuaciones 1 y 2). En el año 2001 Kawachi, Minamimoto y Tamao describieron que la reacción de un alcóxido alcalino sobre el átomo de boro (con acusado carácter de ácido de Lewis) resultaba en la ruptura del enlace B-Si y la posterior formación estequiométrica de una especie de silicio nucleófila (Esquema 4.24, ecuación 1). El desarrollo posterior de métodos catalíticos basados en metales de transición (Pd, Ni y cobre fundamentalmente) ha aumentado considerablemente las posibilidades sintéticas de esta metodología.¹⁹¹ El mecanismo de activación generalmente aceptado para la activación del enlace B-Si en este caso implica una metátesis de tipo σ entre las especies involucradas (Esquema 4.24, ecuación 2).

¹⁸⁷ Ohmura, T.; Suginome, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 29.

¹⁸⁸ a) M. Suginome, H. Nakamura, Y. Ito, *Chem. Commun.* **1996**, 2777. b) M. Suginome, T. Matsuda, H. Nakamura, Y. Ito, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8787.

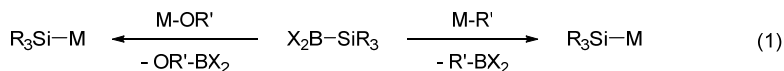
¹⁸⁹ S.-y. Onozawa, Y. Hatanaka, M. Tanaka, *Chem. Commun.* **1997**, 1229.

¹⁹⁰ Revisiones bibliográficas específicas: a) E. Hartmann, M. Oestreich, *Chim. Oggi* **2011**, 29, 34.

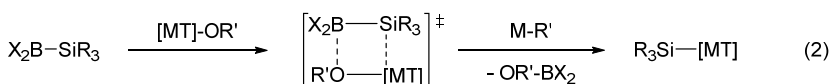
¹⁹¹ M. Oestreich, E. Hartmann, M. Mewald, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 402.

Activación por transmetalación

Con contraiones alcalinos

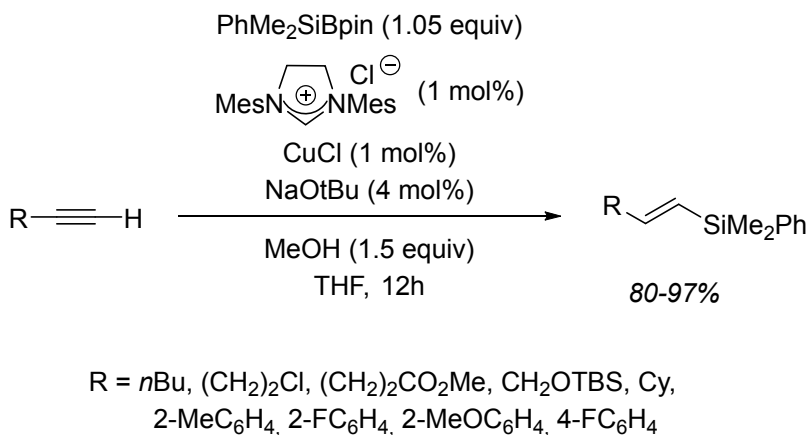


Con metales de transición: metátesis de enlace σ



Esquema 4.24

El desarrollo de una familia de reactivos mixtos de boro y silicio en los laboratorios de Suginome, entre los que destaca el dimetilfenilsilil pinacolato boro (PhMe₂SiBPin, frecuentemente llamado reactivo de Suginome),^{192,192} ha posibilitado la extensión de buena parte de la química descrita en la sección anterior al caso de la hidrosililación catalítica de alquinos por medio de complejos de Cu.¹⁹³ Sin embargo, el patrón regioquímico en la hidrosililación de alquinos no es necesariamente el mismo que el encontrado en la reacción de hidroboración. Por ejemplo, Hoveyda describió en 2013 que en la hidrosililación de alquinos terminales catalizada por complejos Cu-NHC,¹⁹⁴ el átomo de silicio se une al carbono menos impedido, de forma que el producto mayoritario de la reacción es el lineal independientemente de las propiedades electrónicas de los sustituyentes (Esquema 4.25).



¹⁹² T. Ohmura, M. Suginome, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 29.

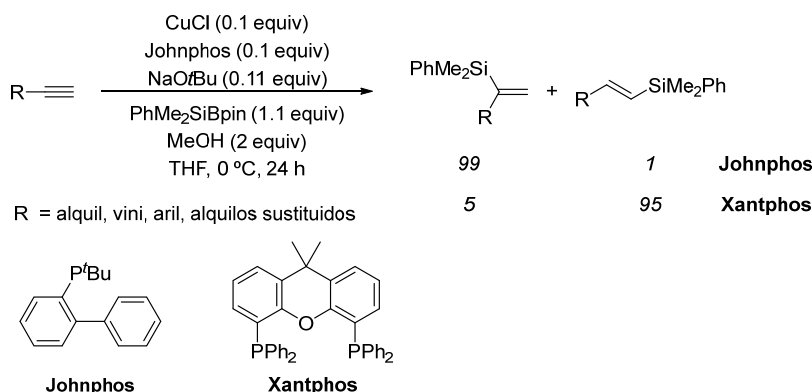
¹⁹² M. Suginome, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 43.

¹⁹³ Para consultar las primeras referencias sobre la química de compuestos mixtos B-Si, véase: adición conjugada a) K.-s. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2898; sustitución alílica: c) D. J. Vyas, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8513; inserción de isonitrilos: M. Tobisu, H. Fujihara, K. Koh, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4841.

¹⁹⁴ F. Meng, H. Jang; A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 3204.

Esquema 4.25

En 2011 Loh demostró que el control de la regioselectividad en la hidrosililación de alquinos terminales es posible a través de la elección del ligando apropiado (Esquema 4.26).^{195,196} Utilizando el reactivo de Suginome en combinación con CuCl, NaOtBu y el ligando Xantphos en THF la reacción de un alquino terminal condujo a la formación del correspondiente vinilsilano terminal de forma selectiva. Sin embargo, el uso del ligando Johnphos permitió la obtención del vinilsilano ramificado mayoritariamente. Un amplio rango de grupos funcionales que incluye cloruros, nitrilos, ésteres o amidas son compatibles con las condiciones de reacción, obteniéndose buenos rendimientos (50-87%) y regioselectividades elevadas (90:10-99:1) con la única excepción del fenilacetileno (62:38).



Esquema 4.26

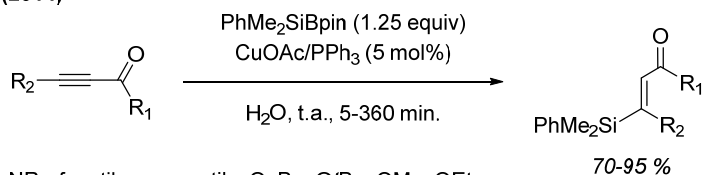
Sin embargo, la hidrosililación regioselectiva de alquinos internos continuaba suponiendo un importante reto sintético. De hecho, muy recientemente han aparecido los primeros ejemplos en este sentido (Esquema 4.27) aunque sólo se ha alcanzado un grado significativo de regiocontrol en aquellos sustratos que presentan una fuerte diferenciación electrónica, como por ejemplo alquinos conjugados con carbonos carbonílicos y carboxílicos (especialmente propiolatos)¹⁹⁷ y alquinos conjugados con anillos aromáticos (1-aril-1-alquinos).¹⁹⁸

¹⁹⁵ a) P. Wang, X.-L. Yeo and T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1254. b) Zhou, H.; Wang, Y.-B. *ChemCatChem* **2014**, 6, 2512.

¹⁹⁶ Oestreich ha descrito que también la elección del disolvente puede tener un impacto notable en la regioquímica de la reacción: C. K. Hazra, C. Fopp, M. Oestreich, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 3005.

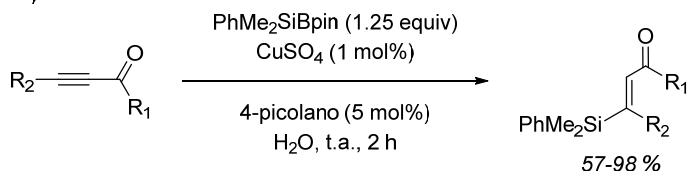
¹⁹⁷ T. Fujihara, Y. Tani, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11487.

¹⁹⁸ a) R. T. H. Linstadt, C. A. Peterson, D. J. Lippincott, C. I. Jette, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4159; b) J. A. Calderone, W. L. Santos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4154.

Lipshutz (2014)


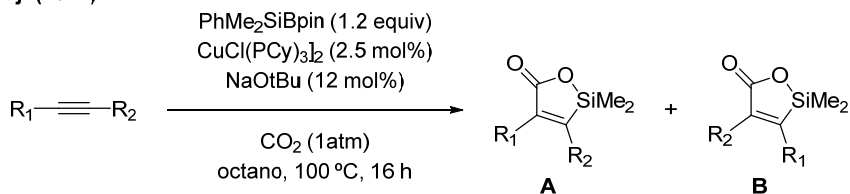
R₁ = OH, NR₂, fenetilo, neopentilo, *On*Bu, *Of*Bu, OMe, OEt

R₂ = H, C₆H₁₃, Ph, (CH₂)₃Cl, Py, CH₂OH, OTBS

Santos (2014)


R₁ = H, CH₃, NEt₂, Me, Et, *t*Bu, Ph

R₂ = H, CH₃, Pr, *n*Bu, C₆H₁₃, C₁₂H₂₃, Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-FC₆H₄, OTBS, OPh

Tsuji (2012)


64–85%

R₁ = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-CO₂EtC₆H₄

R₂ = Ph, Bu, Me

A:B = 87:13/98:2

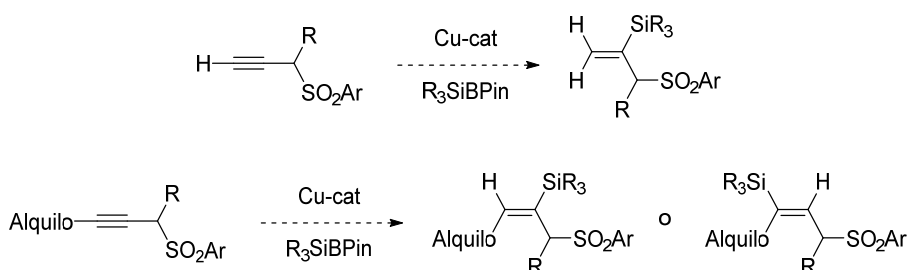
Esquema 4.27

4.4. OBJETIVOS

Como consecuencia de la versatilidad sintética que presentan los vinilsilanos, la hidrosililación catalítica de alquinos ha sido intensamente estudiada. En este contexto numerosos sistemas catalíticos permiten transformar alquinos terminales en vinilsilanos lineales (vía adición *syn* anti-Markovnikov del enlace Si-H al alquino) con elevada eficacia y regiocontrol. La catálisis por cobre ha irrumpido recientemente permitiendo la hidroboración de triples enlaces con reactivos mixtos de boro y silicio, abriendo la puerta a nuevas reactividades y patrones de regiocontrol. Sin embargo, y a pesar del nivel de desarrollo alcanzado, la hidrosililación de alquinos internos asimétricamente sustituidos representa un desafío de mayor complejidad debido a la elevada dificultad en el control de la regioselectividad. De hecho, hasta la fecha, los métodos regioselectivos descritos se basan en el empleo de sustratos con una fuerte diferenciación estérica o electrónica entre ambos sustituyentes del triple enlace, como sucede por ejemplo en los ésteres α,β -acetilénicos. Sin embargo, dialquil alquinos simples ($\text{alquilo}^1\text{-C}\equiv\text{C-alquilo}^2$), sin una diferenciación estérica o electrónica, generalmente conducen a la formación de mezclas regioisoméricas de difícil separación. Los objetivos marcados para la segunda fase de esta Tesis Doctoral pretenden dar solución a esta limitación sintética.

OBJETIVO 1: *Hidrosililación regioselectiva de alquinos terminales e internos empleando el reactivo de Suginome*

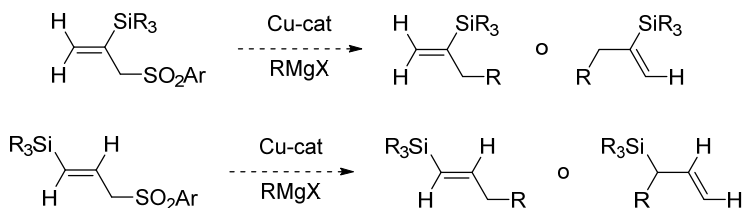
A la vista de los buenos resultados obtenidos por nuestro grupo en la borilación de alquinos terminales e internos con una funcionalización adecuada en la posición propargílica, nos planteamos estudiar el papel que podría ejercer la presencia de grupos funcionales en la posición propargílica como controlador de la regioselectividad en la reacción de hidrosililación, prestando una especial atención a grupos sulfonilo (SO_2Ph , SO_2Py). En caso de tener éxito, se evaluaría la influencia de un sustituyente adicional (R) en la posición propargílica (Esquema 4.28). La extensión de esta metodología a sustratos de mayor complejidad estructural como son los alquinos dialquil-sustituidos no simétricos, que carecen de una fuerte diferenciación electrónica o estérica, tendría un elevado interés sintético (Esquema 4.28).

**Esquema 4.28****OBJETIVO 2:** *Sustitución alílica de vinilsilanos funcionalizados en la posición alílica*

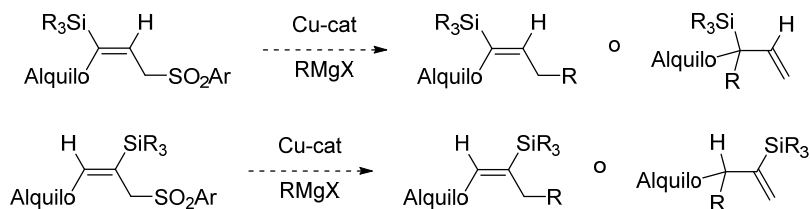
Como una interesante estrategia a la hora de ampliar el alcance estructural de la síntesis de vinilsilanos, nos planteamos estudiar si el grupo propargílico director de la regioselectividad en la reacción de hidrosililación podría funcionar como una fuente adicional de diversidad estructural mediante un desplazamiento nucleófilo a través de una sustitución alílica. Este proceso permitiría aprovechar la eliminación del grupo director para formar un nuevo enlace C–C, facilitando el acceso a vinil o alilsilanos de indudable atractivo sintético. En este sentido el grupo sulfonilo podría de nuevo jugar un papel clave dado el buen comportamiento de las alil sulfonas en reacciones de sustitución alílica con reactivos de Grignard catalizadas por cobre (Esquema 4.29).¹⁹⁹ En caso de éxito, el desarrollo de un procedimiento experimental que permitiese combinar los dos procesos catalizados por cobre (hidrosililación + sustitución alílica) en una sola manipulación sintética permitiría ampliar considerablemente el valor del proceso.

¹⁹⁹ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1651.

Desde alquinos terminales



Desde alquinos internos



Esquema 4.29

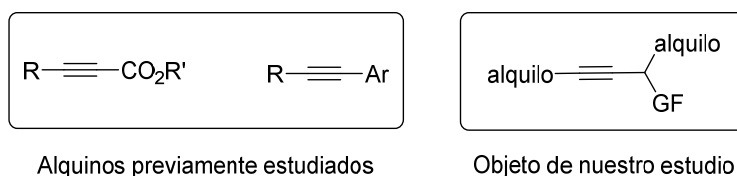
CAPÍTULO 5

HIDROSILILACIÓN REGIOSELECTIVA DE ALQUINOS CATALIZADA POR COBRE DIRIGIDA POR EL GRUPO 2-PIRIDILSULFONILO

5.1. REACCIÓN DE β -HIDROSILILACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR COBRE

5.1.1. Planteamiento y síntesis de los sustratos de partida

Con la información obtenida de los precedentes descritos en el capítulo 4 de esta Tesis Doctoral, siguiendo con la idea de nuestro grupo de investigación sobre el desarrollo y aplicabilidad del grupo 2-piridilsulfonilo en procesos de funcionalización regioselectiva de alquinos, se procedió al estudio de la reacción de PhMe₂SIBPin (reactivo de Suginome) con una serie de alquinos internos con distintos grupos funcionales en la posición propargílica y en condiciones similares a las utilizadas en procesos de hidroborilación análogos. Como se ha comentado anteriormente, estos sustratos no sólo presentan una reactividad menor que los alquinos terminales, sino que además el control de la regioselectividad en procesos de hidrometalación constituye un importante desafío. De hecho, hasta la fecha sólo se ha logrado un elevado regiocontrol en las adiciones a alquinos de tipo ésteres α,β -acetilénicos y 1-aril-1-alquinos. Por el contrario, no se encontraba documentada la hidrosililación altamente regiocontrolada de dialquil-alquinos (Esquema 5.1).^{195,196,197,198,200}



Esquema 5.1

En este sentido, y como se ha comentado en la sección de Objetivos del capítulo 4 de esta Tesis Doctoral, nos preguntamos si el efecto director observado por nuestro grupo de investigación en procesos de hidroboración de alquinos^{201,37} podría extenderse a procesos de hidrosililación de alquinos. Para comprobar la versatilidad en cuanto a la función propargílica decidimos examinar una variedad de grupos de azufre (sulfonas **33a**, **34a** y **35a**),

²⁰⁴ a) P. Wang, X.-L. Yeo and T.-P. Loh, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1254. b) H. Zhou, Y.-B. Wang, *ChemCatChem* **2014**, 6, 2512

²⁰⁵ Oestreich ha descrito que también la elección del disolvente puede tener un impacto notable en la regioquímica de la reacción: C. K. Hazra, C. Fopp, M. Oestreich, *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 3005.

²⁰⁶ a) T. Fujihara, Y. Tani, K. Semba, J. Terao, Y. Tsuji *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11487.

²⁰⁷ a) R. T. H. Linstadt, C. A. Peterson, D. J. Lippincott, C. I. Jette, B. H. Lipshutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4159; b) J. A. Calderone, W. L. Santos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 4154.

²⁰¹ c) Tesis Doctoral de Abraham López Moure, Departamento Química Orgánica, UAM. **2013**.

³⁷ a) A. L. Moure, R. Gómez Arrayás, D. J. Cárdenas, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 7219. b) A. L. Moure, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 2054.

oxigenados (alcohol libre **26a**, sililéter **27a**, fosfonato **28a**, carbonato **29a** y tosilato **30a**) y nitrogenados (tosilamina **31a**), con distintas propiedades estéricas y electrónicas, manteniendo constante la unidad de 2-Hexino. La Figura 5.1 recoge las estructuras elegidas para este estudio.

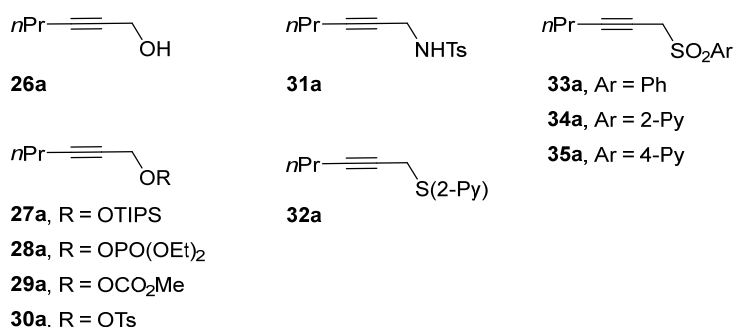
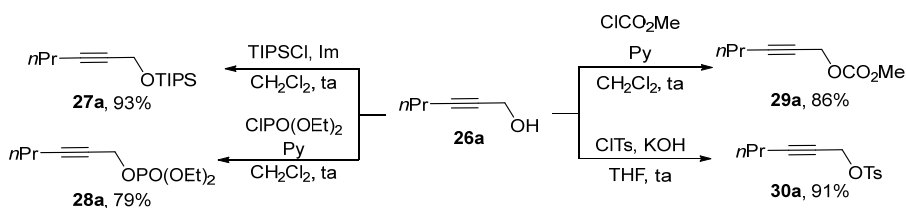


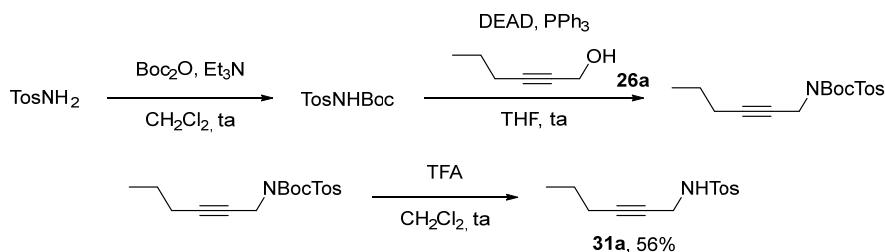
Figura 5.1

Los derivados propargílicos oxigenados se prepararon a partir del 2-Hexin-1-ol **26a**, producto disponible en casas comerciales (Esquema 5.2). El sililéter **27a** se preparó mediante una reacción estándar de O-sililación con cloruro de triisopropilsililo (TIPSCl) e imidazol como base. El carbonato **29a** y el fosfato **28a** se obtuvieron mediante reacción con cloroformiato de metilo y clorofosfato de dietilo, respectivamente, utilizando en ambos casos piridina como base. La síntesis del tosilato propargílico **30a** se llevó a cabo en las condiciones habituales por reacción con cloruro de tosilato.

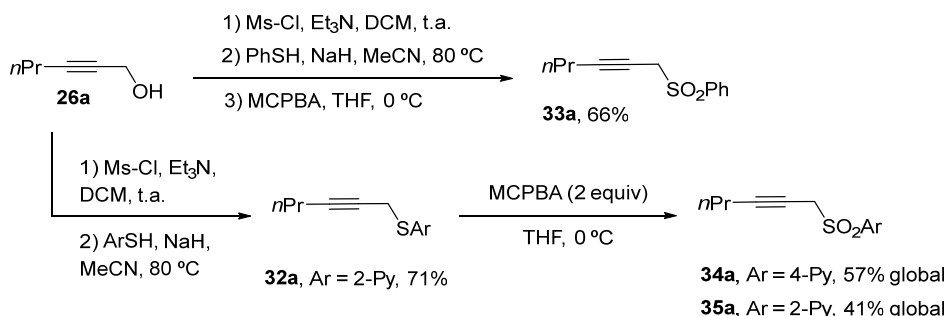


Esquema 5.2

El derivado nitrogenado **31a** se preparó mediante una secuencia consistente en una primera reacción entre la tosilamida y Boc₂O, posterior reacción de Mitsunobu con el 2-hexin-1-ol **26a** y desprotección de la amina en medio ácido, obteniéndose así la *N*-tosil-2-Hexilamina con un rendimiento global del 56% (Esquema 5.3).



Finalmente, la propargilsulfona **33a** se preparó a partir del 2-Hexin-1-ol **26a** mediante una secuencia en tres etapas²¹⁰ consistente en la conversión del hidroxilo en mesilato, sustitución nucleófila con la sal sódica del tiofenol y oxidación del tioéter resultante con dos equiv. de ácido *meta*-cloroperbenzóico (Esquema 5.4). Una secuencia análoga se aplicó a la síntesis de las piridil sulfonas **34a** y **35a**.



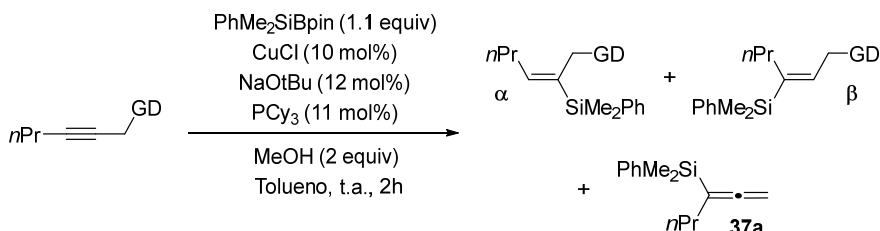
5.1.2. Optimización de la reacción de β -sililación de alquinos

5.1.2.1. Evaluación del efecto director del grupo funcional en posición propargílica

Una vez sintetizados los sustratos de partida, los alquinos recogidos en la Figura 5.1 se exploraron como plataformas en la reacción de sililación, empleando las condiciones utilizadas en el estudio de hidroborilación regioselectiva de alquinos terminales descrito por nuestro grupo de investigación^{201,37} Estos resultados se recogen en la Tabla 5.1.

²⁰⁰ Tesis Doctoral de Abraham López Moure, Departamento Química Orgánica, UAM. **2013**.

³⁷ a) A. L. Moure, R. Gómez Arrayás, D. J. Cárdenas, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 7219. b) A. L. Moure, P. Mauleón, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2054.

Tabla 5.1. Estudio de la influencia del grupo director

Entrada	Grupo funcional	Conversión (%) ^a	$\alpha/\beta/\text{aleno}$ (%) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	OH 26a	95	43:56:<2	0 ^c :33:0
2	OTiPS 27a	100	36:62: <2	22:38:0
3	OPO(OEt) ₂ 28a	35	<2: <2:>98	--
4	OCO ₂ Me 29a	87	<2: <2:>98	0:0:64
5	OTs 30a	5	<2: <2:>98	--
6	NHTs 31a	80	19:81:<2	9:60:0
7	S(2-Py) 32a	9	<2: >98: <2	--
8	SO ₂ Ph 33a	74	15:85:<2	0:60:0
9	SO₂(2-Py) 34a	100	4:96:<2	0:78:0
10	SO ₂ (4-Py) 35a	85	22:78:<2	68 ^d

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^b En producto aislado tras purificación por cromatografía. ^c El regioisómero α -sililado es inestable. ^d No se pudieron separar los dos regioisómeros.

Los resultados de este estudio muestran una reactividad diferente a la observada en nuestros estudios previos sobre la reacción de borilación. En contraste con la alta regioselectividad observada en las borilaciones, la hidrosililación tanto de sustratos oxigenados (como OH, entrada 1, o el más voluminoso OTIPS, entrada 2), como de sustratos nitrogenados como el tosilamino derivado (entrada 6), condujeron a los productos de hidrosililación con elevada conversión (en el rango 80-100%) pero baja selectividad. Por otro lado, en línea con los resultados descritos por los grupos de Sawamura y Szabó en borilaciones de carbonatos propargílicos²⁰² y por Oestreich en sililaciones de fosfatos y cloruros propargílicos,²⁰³ la introducción de grupos funcionales que

²⁰² a) H. Ito, Y. Sasaki, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15774. b) T. S. N. Zhao, Y. Yang, T. Lessing, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7563.

²⁰³ D. J. Vyas, C. K. Hazra, M. Oestreich, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4462.

podiesen comportarse como buenos grupos salientes como el fosfato **28a**, el carbonato **29a** o el tosilato **30a** (entradas 3, 4 y 5 de la Tabla, respectivamente) produjo una reacción de adición de la especie de Si-Cu con salida concomitante del fragmento oxigenado, formándose así el sililaleno **37** como producto de la reacción. La mayor reactividad en la formación del aleno se observó a partir del carbonato **31a** (64% de producto aislado, entrada 4). Por otra parte, la introducción de grupos funcionales basados en azufre en la posición propargílica produjo un marcado efecto en la reactividad y regioselectividad de la reacción. Así, el 2-piridiltioéter propargílico **32a** condujo exclusivamente al producto de hidrosililación en posición β , aunque con una conversión muy baja (9%, entrada 7). Esta reactividad se incrementó notablemente utilizando sustituyentes en estado de oxidación más alto (sulfonas **33a**, **34a** y **35a**, entradas 8-10), llegándose a obtener conversión completa con el uso del grupo 2-piridilsulfonilo (entrada 9). Es importante resaltar que este mismo grupo proporcionó también la regioselectividad más elevada (proporción $\alpha:\beta$ = 4:96). Estos excelentes resultados obtenidos con el empleo del grupo 2-piridilsulfonilo se pueden atribuir, al menos en parte, al efecto coordinante director que ejercería el átomo de nitrógeno piridínico en posición 2: así lo sugiere la comparación directa con el grupo 4-piridilsulfonilo, electrónicamente referible pero con el átomo de nitrógeno en posición remota al alquino, que se traduce en una pérdida significativa de la reactividad y especialmente de la regioselectividad del proceso (entrada 10, 85% conversión, selectividad $\alpha:\beta$ = 22:78).

5.1.2.2. Influencia de aditivos y disolvente en la hidrosililación del sustrato modelo

Una vez identificado el grupo funcional propargílico idóneo en términos de reactividad y regioselectividad en el proceso de hidrosililación, decidimos realizar un breve estudio para comparar el impacto de otros precatalizadores (sal de cobre y ligando) y disolventes en el transcurso de la reacción.

a) Influencia de la sal de Cu^I en la hidrosililación del sustrato modelo

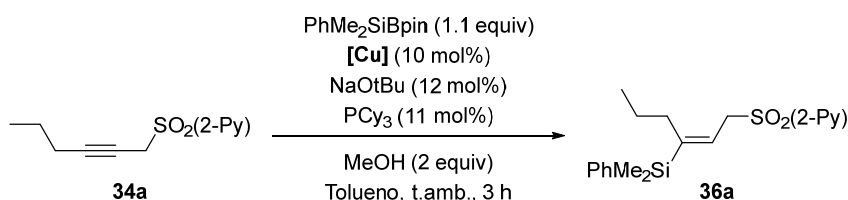
Desde el descubrimiento original por Miyaura²⁰⁴ y Hosomi²⁰⁵ de sistemas basados en sales de cobre para la activación de reactivos de diboro se han descrito en la bibliografía científica diferentes combinaciones destinadas a

²⁰⁴ a) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *Chem. Lett.* **2000**, 982. b) K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 625, 47.

²⁰⁵ H. Ito, H. Yamanaka, J. Tateiwa, A. Hosomi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 682.

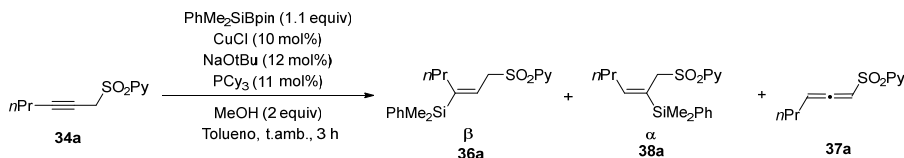
mejorar la eficacia del sistema catalítico original.²⁰⁶ Con objeto de comprobar inequívocamente que el sistema catalítico identificado en el apartado anterior era el adecuado realizamos primero un pequeño estudio del efecto del precatalizador de cobre. Nuestros estudios en este punto demostraron que la preformación de este complejo de cobre es de gran importancia para conseguir de forma consistente un elevado grado de regioselectividad β . El procedimiento experimental empleado en todos los casos fue el siguiente: sobre una mezcla de la correspondiente sal de cobre (10 mol %) en tolueno se adicionan secuencialmente una disolución de triciclohexilfosfina (11 mol %, 20% en peso, 88% en pureza) en tolueno, seguida de NaOtBu (12 mol %) en THF (2M). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente y bajo argón entre 5 y 10 minutos. En este momento se añaden primero la especie mixta de B-Si (1,1 equiv.), el sustrato modelo **34a** (1 equiv.alente) y finalmente MeOH (2 equiv.). La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente hasta desaparición del sustrato de partida (3 horas en el caso del sustrato modelo).²⁰⁷ Los resultados recogidos en la Tabla 5.2 muestran que el CuCl (entrada 4) es el óptimo entre los precatalizadores estudiados. Otras sales comunes, como CuTC, CuI o CuBr condujeron a conversiones incompletas (50%, 61% y 67%, entradas 1, 2 y 3, respectivamente). Resultados aun menos satisfactorios se obtuvieron con el uso de otras especies de Cu^I empleadas con frecuencia en la bibliografía, como CuOAc (18%, entrada 5) o CuCN (28%, entrada 6).

Tabla 5.2. Efecto de la sal de Cu(I) en la β -sililación del alquino **34a**



²⁰⁶ Revisiones recientes sobre borilación conjugada de sistemas aceptores catalizada por Cu^I: a) V. Lillo, A. Bonet, E. Fernández; *Dalton Trans.*, **2009**, 2899. b) J. A. Schiffner, K. Mütter, M. Oestreich; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1194. c) A. D. J. Calow, A. Whiting; *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5485.

²⁰⁷ Al realizar la reacción sin preformación del complejo, es decir pesando los precatalizadores y reactivos sólidos juntos en el matraz de reacción en (atmósfera inerte) y posteriormente añadir tolueno y metanol se obtuvieron proporciones variables del isómero α , junto con una tercera especie que fue asignada como el correspondiente aleno tras análisis de las mezclas de reacción por RMN.



Entrada	[Cu ^I]	Conversión (%) ^a
1	CuTC	50%
2	CuI	61%
3	CuBr	67%
4	CuCl	100%
5	CuOAc	18%
6	CuCN	28%

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción.

b) Influencia del ligando

Uno de los efectos más interesantes observados por nuestro grupo investigador en el marco de la borilación regioselectiva de alquinos fue el impacto que distintas fosfinas ejercen en el curso estereoquímico de la reacción. **Error! Marcador no definido.** Esta observación está en perfecta correlación con el efecto descrito por otros autores en reacciones de hidrosililación de alquinos terminales (comentadas en el Capítulo 4 de esta Tesis Doctoral). En particular, Loh descubrió que el uso de fosfinas monodentadas voluminosas y ricas en electrones como la PtBu₃ o Johnphos²⁰⁸ era crucial para conseguir orientar la selectividad a la posición ζ , mientras que Hoveyda describió que, por el contrario, el uso de un ligando de tipo NHC (SIMes) se traduce en elevados niveles de regioselectividad β .²⁰⁹

Para evaluar este efecto en la hidrosililación de alquinos internos realizamos a continuación en este punto un estudio con diversos ligandos y fosfinas en la reacción de hidrosililación del sustrato modelo **34a** (Tabla 5.3). El ligando NHC (entrada 1) condujo al producto sililado con tan solo un 38% de conversión y con un nivel de regiocontrol modesto ($\beta/\alpha = 75:25$). Para nuestra sorpresa la sustitución por el correspondiente ligando saturado SIMes, que había demostrado ser muy eficaz y β -selectivo en el estudio de Hoveyda, no llevó a la formación del producto sililado (entrada 2). Con el cambio a ligandos de tipo fosfina se apreció un aume general de la regioselectividad, aunque con rendimientos muy variables. Por nto ejemplo, el uso de trifenilfosfina (Ph₃P) (entrada 3) mejoró tanto el rendimiento (71%) como la regioselectividad ($\beta/\alpha = 86:14$). Fosfinas más ricas en electrones, como la tri-2-furilfosfina (P(2-furil)₃) o

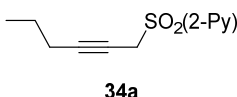
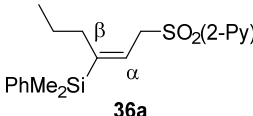
³ Tesis Doctoral de Abraham López Moure, Departamento Química Orgánica, UAM, 2013.

²⁰⁸ Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369.

²⁰⁹ Meng, F.; Jang H.; Hoveyda, A. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3204.(201)

la tri-*N*-butilfosfina ($PnBu_3$) mejoraron la β -selectividad de la reacción hasta llegar al 90% y 91% (entradas 4 y 5, respectivamente), aunque a costa de la conversión (inferior al 50% en ambos casos). Con gran diferencia la triciclohexilfosfina (PCy_3) proporcionó los mejores resultados tanto de reactividad como, especialmente, de regioselectividad (entrada 6). Finalmente, el uso de tri-*tert*-butilfosfina ($PtBu_3$), de propiedades electrónicas similares a la PCy_3 pero de mayor volumen estérico, supuso un descenso significativo de la reactividad y selectividad (entrada 7, 26% conversión, selectividad (α/β)= 16:84), lo que sugiere que los factores estéricos son de gran importancia para modular la actividad catalítica y la selectividad.

Tabla 5.3. Efecto del ligando en la hidrosililación del alquino 34a

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>34a</p> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> <p>PhMe₂SiBpin (1.1 equiv) CuCl (10 mol%) NaOtBu (12 mol%) Ligando (11 mol%) MeOH (2 equiv) Tolueno, t.a., 3 h</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>36a</p> </div> </div>			
Entrada ^a	Ligando	Proporción α/β (%) ^b	Conversión (%) ^b
1	IMes ^c	25:75	38
2	SIMes ^d	-	<5
3	PPh ₃	14:86	71
4	P(2-furil) ₃	9:91	28
5	P(<i>n</i> Bu) ₃	10:90	47
6	PCy₃	4:96	>98
7	P(<i>t</i> Bu) ₃	16:84	26

^a Condiciones de reacción: **34a** (1.0 equiv.), PhMe₂SiBPin (1.1 equiv.), CuCl (10 mol %), Ligando (11 mol %), NaOtBu (12 mol %), MeOH (2 equiv.), tolueno, t. amb., 3 h. ^b Determinada por ¹H RMN en el crudo de reacción. ^c IMes: cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil) imidazolinio.

^d SIMes: 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ilideno.

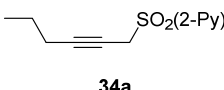
c) Influencia del disolvente

Finalmente también se llevó a cabo un breve estudio del efecto del disolvente (Tabla 5.4). Se puede concluir que ninguno de los disolventes ensayados fue tan eficaz como el tolueno (entrada 6). Por ejemplo, el empleo de CH₃CN condujo al producto sililado con un 68% de rendimiento (entrada 3), mientras que al utilizar THF y dioxano (entradas 1 y 2, respectivamente) se

obtuvo una conversión muy baja. Por último, en presencia de CH₂Cl₂ o DMF (entradas 4 y 5) no se observó reacción.

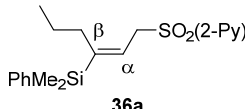
Tabla 5.4. Efecto del disolvente en la hidrosililación de 34a

PhMe₂SiBpin (1.1 equiv)
 CuCl (10 mol%)
 NaOtBu (12 mol%)
 PCy₃ (11 mol%)
 MeOH (2 equiv)
 Disolvente, t.a., 3 h



34a

→



36a

Entrada	Disolvente	Conversión ^a
1	THF	28%
2	Dioxano	10%
3	CH ₃ CN	68%
4	CH ₂ Cl ₂	0%
5	DMF	0%
6	Tolueno	99%

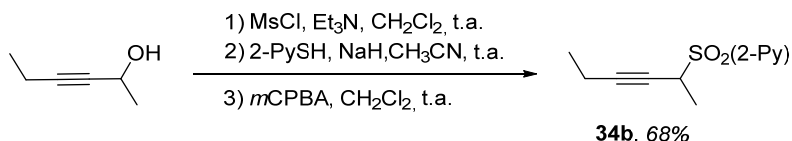
^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción.

5.1.2.3. Estudio de la generalidad de la reacción de hidrosililación en alquinos terminales e internos

a) Síntesis de los sustratos de partida

Una vez completados los estudios preliminares destinados a identificar un sistema catalítico eficaz para el control de la reactividad y regioselectividad del proceso de hidrosililación de alquinos, y a la vista del excelente resultado obtenido con la 2-piridil sulfona **34a**, procedimos a estudiar la generalidad de la reacción de hidrosililación en 2-piridil propargil sulfonas. Para ello, en primer lugar sintetizamos una colección de sustratos que abarcara una amplia diversidad estructural, tales como a) la presencia de grupos funcionales de uso común en química orgánica, como por ejemplo haluros arílicos o alquílicos; b) sustitución alifática adicional en la posición propargílica; c) sustratos con estructura tanto de alquino interno como terminal.

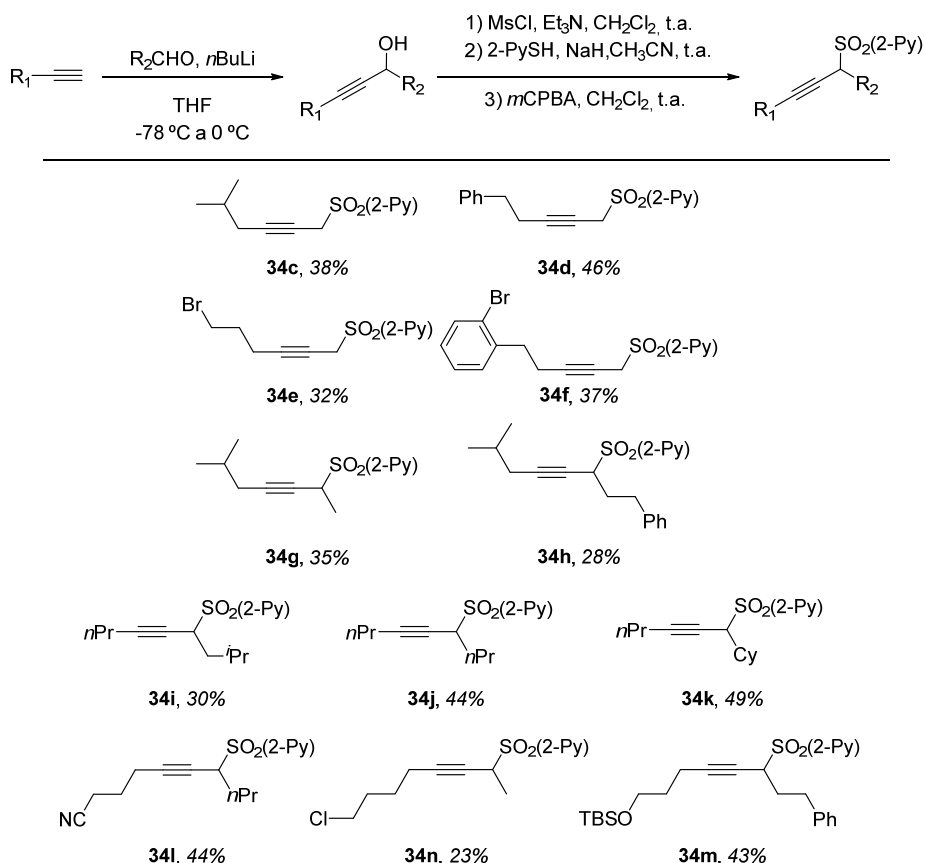
A continuación se describe la síntesis de esta variedad de sustratos.²¹⁰ La 2-piridil propargil sulfona **34b** se sintetizó siguiendo la misma estrategia desarrollada para la síntesis del sustrato modelo **34a**, consistente en la conversión del alcohol propargílico en su correspondiente mesilato, reacción de sustitución nucleófila con la 2-mercaptopiridina y oxidación final del tioéter resultante con 2 equiv. de ácido *meta*-cloroperbenzóico (Esquema 5.5).



Esquema 5.5

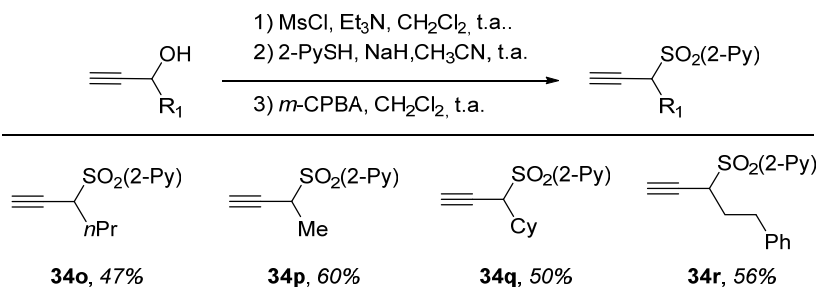
La variedad de alcoholes propargílicos disponibles en casas comerciales es limitada. Por ello, para la síntesis de los sustratos con mayores niveles de complejidad estructural, especialmente los que incluyen la presencia de un grupo funcional extra o un grupo alquílico ramificado, se recurrió al uso de alquinos terminales como productos de partida comerciales. Así, tras desprotección y reacción con el aldehído correspondiente dieron lugar al alcohol propargílico deseado, que se sometió a continuación a la habitual secuencia de mesilación, sustitución con 2-mercaptopiridina y oxidación a la sulfona (Esquema 5.6).

²¹⁰ Trabajo realizado conjuntamente con el Dr. Alfonso García Rubia.



Esquema 5.6

Para completar el espectro de potenciales sustratos de interés en nuestro estudio también se sintetizaron varias 2-piridil propargil sulfonas con estructuras de alquino terminal. La aplicación de la secuencia utilizada para alquinos internos (mesilación del alcohol propargílico correspondiente, reacción con la 2-mercaptopiridina y oxidación del tioéter) condujo a los sustratos **34o-34r** con rendimientos globales entre el 47% y el 60% (Esquema 5.7).



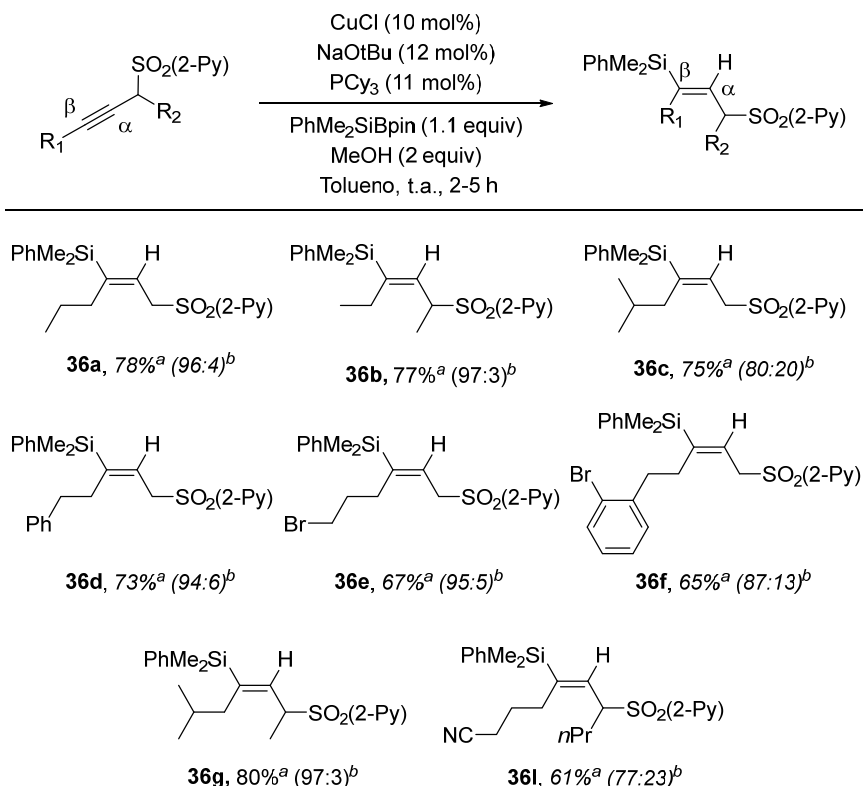
Esquema 5.7

5.1.3. Alcance estructural de la reacción de β -sililación de alquinos terminales e internos

Una vez sintetizada una amplia variedad de propargil 2-piridilsulfonas procedimos a estudiar la generalidad del proceso de hidrosililación regioselectiva en las condiciones identificadas en la primera fase del estudio. Como puede observarse en el Esquema 5.8 la reacción muestra una amplia tolerancia a la presencia de sustituyentes de diversa naturaleza. Así, la reacción se llevó a cabo en presencia de sustituyentes alquílicos de distinto volumen estérico en la posición β del triple enlace, como por ejemplo *n*Pr (**36a**), Et (**36b**) o *iso*-butilo (**36c**), obteniéndose en los tres casos rendimientos del orden del 75%. La regioselectividad del proceso fue excelente en los dos primeros casos (proporción β/α = 96:4 y 97:3, respectivamente), pero inferior en el caso del producto **36c** (β/α = 80:20) probablemente debido a la importante repulsión estérica entre los grupos voluminosos *i*Bu y dimetilfenilsilicio.

Niveles elevados de regioselectividad se volvieron a observar con la introducción de restos aromáticos en la estructura, como por ejemplo el grupo fenetilo (**36d**, 73%, β/α = 94:6) o el interesante producto **36e** (67%, β/α = 95:5) que presenta un bromuro primario en su estructura. Es particularmente destacable la perfecta quimioselectividad de esta reacción que no afecta al bromuro primario.²¹¹ Este excelente control de la quimioselectividad se observó también en el compuesto **36f**, en el que el anillo aromático del grupo fenetilo está funcionalizado con un Br en la posición *orto*. La hidrosililación del triple enlace se pudo realizar igualmente de manera regioselectiva en sustratos con ramificación adicional en la posición propargílica, como el ya comentado **36b** o el **36g** (80%, β/α = 97:3). El producto de hidrosililación también se obtuvo con aceptable rendimiento (61%) en el caso del producto **36i** que incorpora un grupo nitrilo en una cadena alquílica. La menor regioselectividad observada en este caso (β/α = 77:23) podría atribuirse a un potencial efecto coordinante del grupo CN, que orientaría la entrada del complejo Si–Cu de manera opuesta al grupo 2-piridil sulfonilo.

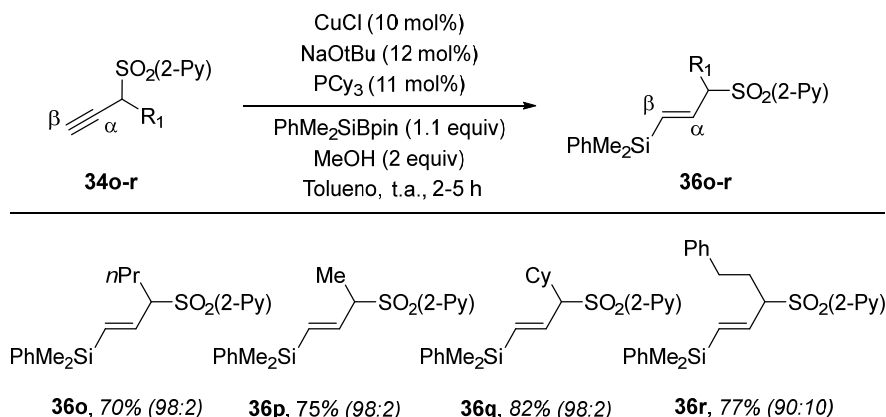
²¹¹ Para la borilación catalizada por Cu, véase: a) C.-T. Yang, Z.-Q. Zhang, H. Tajuddin, C.-C. Wu, J. Liang, J.-H. Liu, Y. Fu, M. Czyzewska, P. G. Steel, T. B. Marder, L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 528. Un proceso similar se ha descrito utilizando catálisis de Zn: b) S. K. Bose, K. Fücke, L. Liu, P. G. Steel, T. B. Marder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1799.



^a Rendimiento aislado para la mezcla de regioisómeros. ^b Proporción de regioisómeros determinada por ¹H RMN en el crudo de reacción.

Esquema 5.8

Finalmente, estudiamos el comportamiento de los alquinos de partida **34o-34r**. Al someter estas sulfonas a las condiciones estándar de hidrosililación (Esquema 5.9) pudimos observar que en los cuatro casos estudiados se obtuvieron limpiamente los correspondientes vinilsilanos con excelentes rendimientos (75-82%) y elevada regioselectividad β , en perfecta consonancia con los resultados obtenidos para alquinos internos.

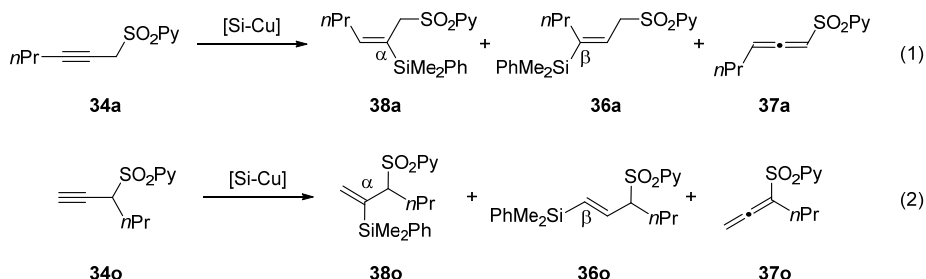


Esquema 5.9

5.2. REACCIÓN DE β -SILILACIÓN DE ALQUINOS CATALIZADA POR COBRE

5.2.1. Propuesta de trabajo

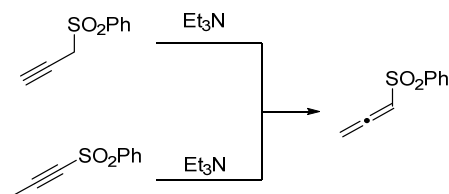
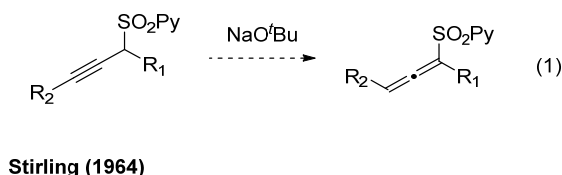
En vista de los resultados obtenidos hasta este punto, en los que proporcionó controlar eficazmente la regioselectividad de la reacción a favor del compuesto β sililado, nos preguntamos si sería viable invertir la regioquímica del proceso para obtener exclusivamente el derivado α -sililado. En este sentido dos observaciones experimentales realizadas durante los estudios de optimización de la reacción de β -sililación llamaron nuestra atención. Como se ha comentado en la sección correspondiente al estudio del efecto de distintos precatalizadores en la distribución de productos, la preformación del complejo de CuO^tBu con PCy_3 fue determinante para conseguir elevadas proporciones β : α de manera consistente. De no ser así la regioselectividad en la reacción del sustrato modelo **34a** caía y se detectaba la presencia del aleno en la mezcla de reacción (Esquema 5.10, ecuación 1). Este efecto se observó también en la reacción del alquino terminal **34o**, cuya reacción de hidrosililación sin previa preformación del complejo de cobre condujo a mezclas variables de los esperados vinilsilanos regioisómeros, junto con el correspondiente aleno (Esquema 5.10, ecuación 2).



Condiciones de reacción: CuCl (10 mol%), NaOtBu (12 mol%), PCy₃ (11 mol%), PhMe₂SiBpin (1.1 equiv), MeOH (2 equiv), tolueno, t.a. se añadieron todos los reactivos sin preformación del catalizador de [Cu].

Esquema 5.10

Apoyados en la experiencia de nuestro grupo de investigación en química de sulfonas, razonamos que la formación de estos alenos **37a** y **37o** podría deberse a una isomerización propargil sulfona/alenil sulfona, promovida, por cantidades variables de NaO^tBu presentes en el medio de reacción (ecuación 1, Esquema 5.11).²¹² De hecho, una de las primeras alenil sulfonas que se pueden encontrar en la bibliografía fue descrita por Stirling,²¹³ quien observó que tanto el 1- como el 3-fenilsulfonil propino experimentan una reacción de isomerización en presencia de Et₃N para dar lugar al (propa-1,2-dien-1-ilsulfonil)benceno. Este dato es plenamente consistente con la observación experimental de que es fundamental preformar el complejo de ^tBuOCuPCy₃. De no hacerlo así la presencia de base en la mezcla de reacción podría conducir a la formación del aleno.



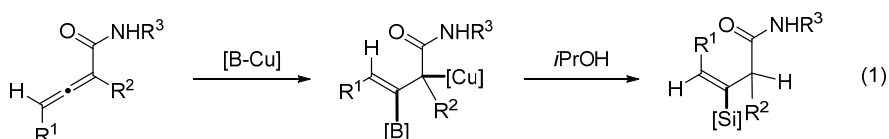
Esquema 5.11

²¹² (a) S. Kitagaki, S. Teramoto, C. Mukai, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2549; (b) T. G. Back, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 57, 5263.

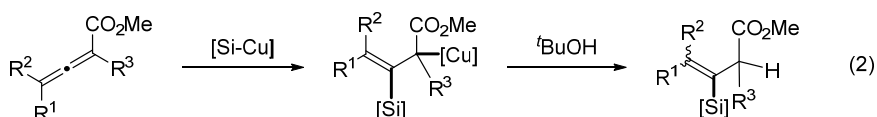
²¹³ C. J. M. Stirling, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5856.

Otro dato revelador acerca de la reactividad de alenos y alquinos en reacciones con complejos metálicos de boro y silicio surgió del estudio detallado de la bibliografía existente sobre el tema. Se ha descrito que los alenos experimentan procesos tanto de hidroborilación como de hidrosililación en los que la regioquímica se encuentra altamente afectada por los distintos patrones de sustitución en el aleno.^{214,215} De hecho, existen trabajos publicados por los grupos de Ma (en hidroboraciones de alenil amidas, Esquema 5.12, ecuación 1) y Loh (en hidrosililaciones de alenil ésteres, ecuación 2) que demuestran que la presencia de un grupo atractor de electrones unido directamente al aleno orienta la entrada del reactivo organometálico de forma que el átomo de Si o B quede situado en el carbono central del aleno, formándose así un enolato de cobre alílico, que a continuación se protonaría en presencia de un alcohol.

Ma (2013)



Loh (2014)



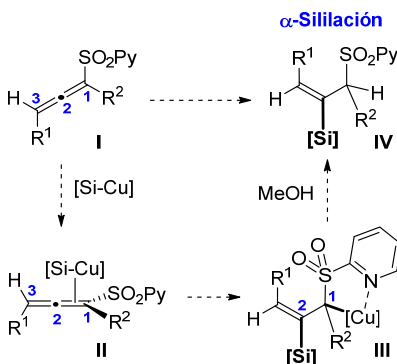
Esquema 5.12

Teniendo en cuenta nuestras observaciones experimentales y estos precedentes bibliográficos parecía lógico proponer que la alenil sulfona estaría en el origen de la formación del regioisómero α a través de la sililcupración del aleno **I** en sus posiciones C¹ y C² (Esquema 5.13). Para facilitar este proceso sería clave la participación de un anión de cobre (III) que estaría estabilizado por la olefina, el grupo sulfonilo y el átomo de nitrógeno en posición 2 del anillo

²¹⁴ Y.-H. Xu, L.-H. Wu, J. Wang, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7195.

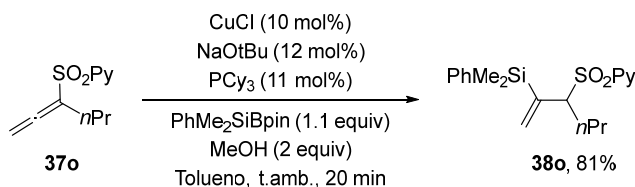
²¹⁵ Silil-cupración regioselectiva: (a) J. Rae, Y. C. Hu, D. J. Procter, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13143. Boril-cupración regioselectiva de alenos: (b) W. Yuana, S. Ma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1867; (c) W. Yuan, X. Zhang, Y. Yu, S. Ma, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7193; (d) K. Semba, M. Shinomiya, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7125; (e) K. Semba, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12380. Control de la selectividad en la hidroboración de alenos: (f) F. Meng, B. Jung, F. Haefner, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2013**, 15, 1414. Sobre la silacroboxilación catalizada por Cu: (g) Y. Tani, T. Fujihara, J. Terao, Y. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 17706.

de piridina.^{35,36} La protonación final del enlace C-Cu conduciría al producto de hidrosililación **IV**.



Esquema 5.13

En este punto, para dar apoyo experimental a esta suposición, el aleno **37o** se sometió a las condiciones de reacción establecidas como óptimas para la β -Hidrosililación de propargil sulfonas. Para nuestra satisfacción se obtuvo limpia y exclusivamente el vinilsilano **38o** (81% de rendimiento) con el grupo silicio situado en posición α (Esquema 5.14), por tanto con la regioselectividad opuesta a la del correspondiente alquino propargílico **36o**.

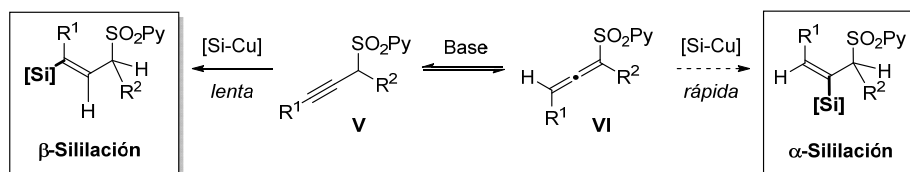


Esquema 5.14

Con este importante resultado decidimos dar un paso más y plantear la siguiente hipótesis: si se produjese una equilibración entre las especies **V** y **VI** promovida por una base antes de comenzar el proceso de hidrosililación (Esquema 5.15), y en el caso de que el aleno fuese más reactivo que el correspondiente alquino, éste sería un escenario ideal para obtener el producto α -sililado sin necesidad de aislar el aleno intermedio. Si el método funcionase podríamos llegar selectivamente a cada uno de los dos regioisómeros α o β del mismo producto de partida simplemente cambiando las condiciones de reacción.

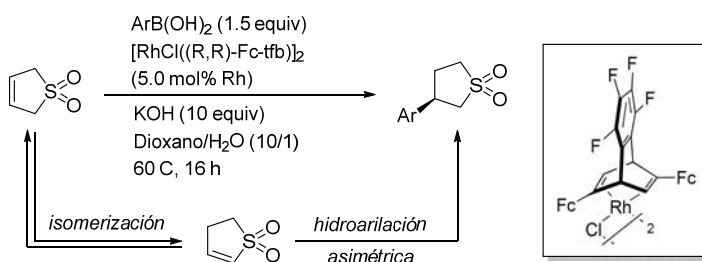
³⁵ P. Mauleón, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3195; (b) P. Mauleón, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2005**, 4961.

³⁶ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3329.



Esquema 5.15

Cabe destacar en este punto que durante la fase de finalización de este trabajo el grupo de Hayashi²¹⁶ utilizó una estrategia similar para lograr la arilación asimétrica de sulfoleno y otros sustratos análogos a través de una estrategia de isomerización de la aliilsulfona a vinilsulfona y posterior adición conjugada de ácidos borónicos (Esquema 5.16). Este proceso transcurre con elevada enantioselectividad pero presenta el inconveniente de que requiere una gran cantidad de base fuerte (10 equiv. de KOH), con los consiguientes problemas de tolerancia a grupos funcionales.



Esquema 5.16

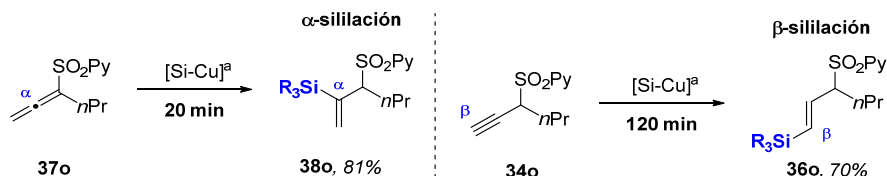
5.2.2. Estudios preliminares de la reacción de isomerización propargil/alenil sulfona

Para poder implementar con éxito la estrategia propuesta de α-sililación selectiva a partir de propargil piridil sulfonas se deben cumplir dos premisas:

1. El aleno debe ser más reactivo frente a la especie $[\text{Si-Cu}]$ que el correspondiente alquino, con el fin de desplazar un hipotético equilibrio hacia el producto α-sililado.
2. La base empleada para promover la isomerización de alquino a aleno no debe inhibir la reacción de hidrosililación ni afectar a otros grupos funcionales presentes en el alquino de partida.

²¹⁶ K. M.-H. Lim, T. Hayashi *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3201.

Para corroborar la primera premisa se compararon las velocidades relativas de hidrosililación de la propargil piridil sulfona **34o** y la alenil sulfona **37o** en idénticas condiciones de reacción (Esquema 5.17). Pudimos comprobar que mientras que la propargil sulfona **34o** requirió dos horas para completarse, la reacción de la alenil sulfona **37o** condujo al regioisómero α **38o** en tan solo 20 minutos.



^a Condiciones de reacción: con preformación del catalizador de Cu.
CuCl (10 mol%), NaOtBu (12 mol%), PCy₃ (11 mol%), PhMe₂SiBpin
(1.1 equiv), MeOH (2 equiv), Tolueno, t.a. SiR₃ = SiMe₂Ph

Esquema 5.17

Estos datos cualitativos de velocidad de reacción son de nuevo consistentes con nuestra observación experimental de que era fundamental preformar el complejo de cobre para evitar la formación de mezclas de regioisómeros. De no aplicar este protocolo la base presente en la mezcla de reacción podría conducir a la formación del aleno, que reaccionaría rápidamente para dar cantidades variables del regioisómero α en función de la cantidad de base disponible.

Naturaleza de la base

A continuación realizamos la búsqueda de una base que permitiera la limpia isomerización alquino/aleno a partir de la correspondiente propargil sulfona y que fuera compatible con las condiciones de sililación. Se ensayaron diferentes bases (1.5 equiv.) empleándose como sustrato de partida la propargil sulfona **34o** en tolueno (Tabla 5.5). La variedad de bases ensayadas incluye aminas (alifáticas, aromáticas y anilinas) y sales de distinta fortaleza (desde NaHCO₃ hasta NaHMDS).

De los resultados que se recogen en la tabla 5.4 se desprende que la DMAP (entrada 3), DBU (entrada 7) y NBu₄H₂PO₄ (entrada 9) proporcionaron una conversión completa. De ellas, la última fue considerada óptima a la vista de su baja capacidad coordinante y escasa nucleofilia, lo que en principio debería permitir una elevada su tolerancia a la presencia de grupos funcionales en la molécula. Por el contrario, no se observó formación de aleno en presencia de otras bases como piridina, NH₄HCO₃ y NaOAc (entradas 2, 4 y 5), mientras que

se observó la formación de numerosos subproductos al utilizar NaO^tBu (entrada 8).

Tabla 5.5. Efecto de la base en la isomerización propargil/alenil sulfona

CC(C)C#CC(S(=O)(=O)C1=CC=CC=C1) >> CC(C)C=C=C(S(=O)(=O)C1=CC=CC=C1)

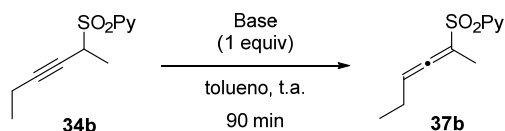
34o → 37o

Entrada	Base	Conversión (%) ^a
1	Et ₃ N	80
2	Py	<2
3	DMAP	≥98
4	NH ₄ HCO ₃	<2
5	NaOAc	<2
6	KHMDS	90
7	DBU	≥98
8	NaO ^t Bu	descomposición
9	NBu₄H₂PO₄	≥98

^a Determinado por ¹H RMN en el crudo de reacción.

Este estudio se extendió a continuación a alquinos internos, utilizando la propargil sulfona **34b** como modelo, de nuevo en presencia de 1,5 equiv. de base y en tolueno como disolvente (Tabla 5.6). En este caso se estudiaron exclusivamente las bases que mejores resultados proporcionaron en el estudio previo (DMAP, DBU, y NBu₄H₂PO₄). El equilibrio de la isomerización resultó estar mucho menos desplazado hacia la formación del aleno, observándose la formación de mezclas aproximadamente (1:1) alquino:aleno tanto en presencia de DMAP como de NBu₄H₂PO₄ (entradas 1 y 3). Por otro lado, el uso de DBU resultó en este caso en la descomposición del producto de partida (entrada 2).

Tabla 5.6. Estudio de la base para la formación del aleno a partir de alquinos internos

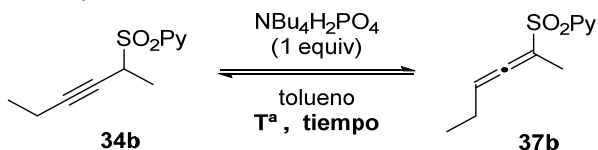


Entrada	Base	Relación 36b:37b ^a
1	DMAP	45:55
2	DBU	descomposición
3	NBu₄H₂PO₄	50:50

^a Determinado por análisis de ¹H RMN en el crudo de reacción.

Influencia de la temperatura

Para obtener información más detallada sobre la evolución del equilibrio propargil sulfona/alenil sulfona en presencia de NBu₄H₂PO₄ se realizaron estudios de ¹H RMN de una disolución de la propargil sulfona **36b** en tolueno en presencia de 1 equiv. de esta base. En la figura 5.2 se representa el estudio de la variación de ambas especies con respecto al tiempo (intervalos de 15 minutos) y la temperatura, con incrementos de 10 °C cada 15 minutos (desde 15 °C hasta 95 °C). En el estudio se observa que a temperaturas inferiores a 35 °C apenas se aprecia isomerización alquino/aleno, incluso tras 45 minutos de experimento. A partir de 45 °C la cantidad de aleno observada ya es apreciable, aunque no mayoritaria (proporción alquino/aleno 3:1), incrementándose en función de la temperatura y el tiempo hasta alcanzar una proporción aproximada 1:1 que permanece constante por encima de 55 °C. Sin embargo, a temperaturas más elevadas se aprecia la aparición de señales asignadas tentativamente a productos de isomerización aleno/dieno, así como de productos de descomposición.



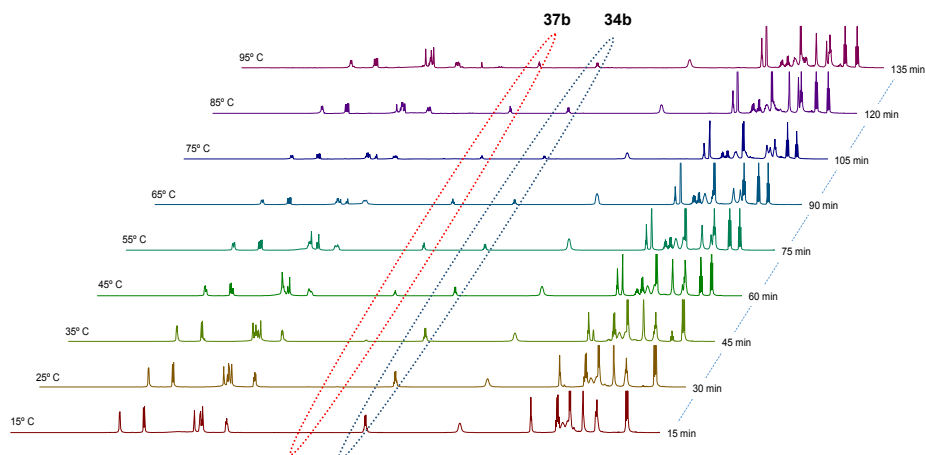
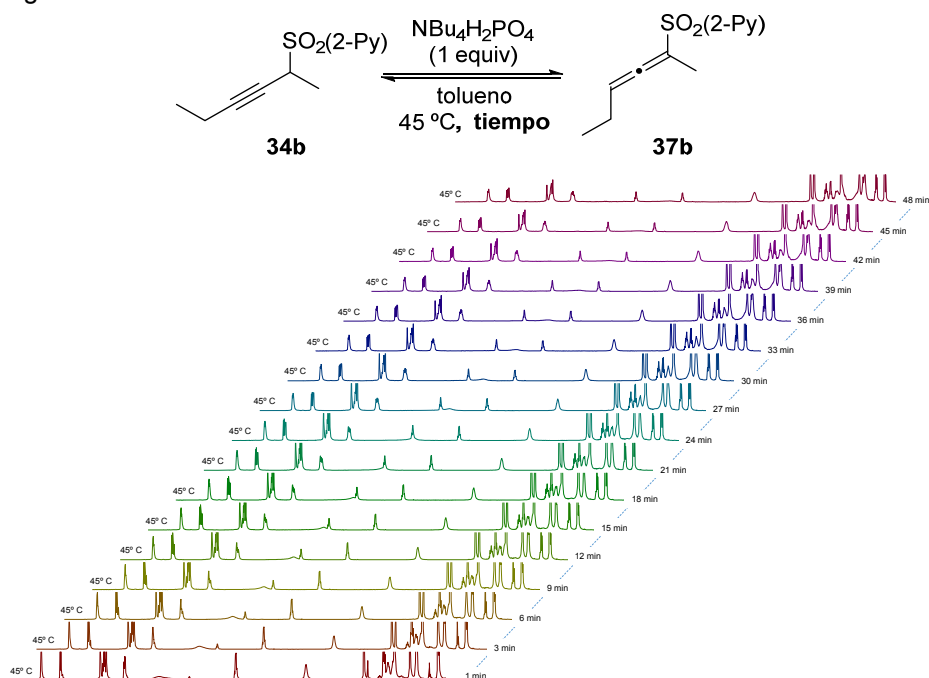


Figura 5.2

A continuación se realizó un estudio de la composición del equilibrio fijando la temperatura a 45 °C, que es la temperatura a la que se observó la aparición del aleno **37b** en el estudio previo obteniendo datos cada 3 minutos (Figura 5.3). Como se observa en esta figura, la proporción alquino/aleno evoluciona durante los 25 primeros minutos hasta llegar a una mezcla aproximadamente 1:1, que se mantiene constante hasta la finalización del experimento y sin aparición de señales correspondientes a productos secundarios o de degradación.



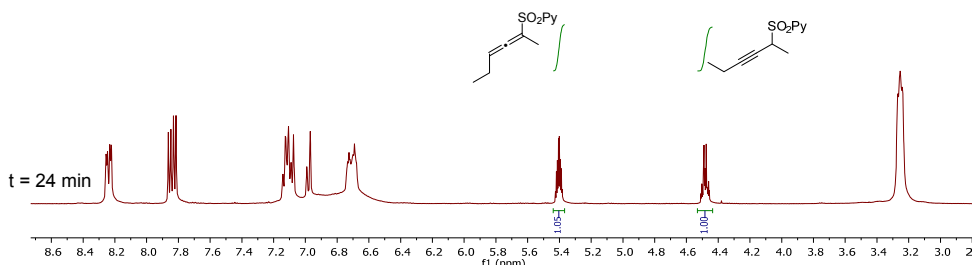


Figura 5.3. Detalle del equilibrio de la isomerización **34b/37b** a 45 °C

Como resumen, en la Tabla 5.7 se muestran los resultados obtenidos de estos estudios para el equilibrio alquino-aleno tanto en alquinos terminales como internos: mientras que la transformación del alquino terminal **34o** al aleno **37o** tuvo lugar de forma cuantitativa y a temperatura ambiente, la isomerización del alquino interno **34b** alcanzó un equilibrio termodinámico de composición 1:1 a 45 °C. Estos valores de temperatura se extrapolaron para cada patrón de sustitución en el estudio posterior del alcance estructural de la reacción de α -Hidrosililación de propargil sulfonas.

Tabla 5.7. Isomerización de aleno en alquinos internos y terminales

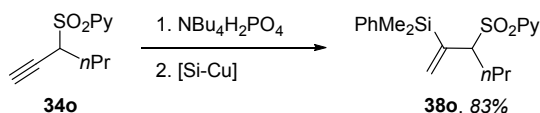
A $\xrightleftharpoons[\text{tolueno } T^a, \text{ tiempo}]{\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4 \text{ (1 equiv)}}$ **B**

Entrada	R ₁	R ₂	T ^a (°C)	Proporción A:B ^a
1	H	<i>n</i> Pr	t.a.	<2:<98
2	Et	Me	45	50:50

^a Determinado por ¹H RMN.

Finalmente, para llevar a cabo la reacción de α -sililación en una única operación sintética quedaba por confirmar que la presencia de la base (NBu₄H₂PO₄) no inhibía el proceso de hidrosililación catalizada por cobre. Para aclarar este punto se agitó la propargil sulfona **34o** en tolueno en presencia de NBu₄H₂PO₄ (1.5 equiv.) durante una hora y a continuación se adicionaron secuencialmente el catalizador de cobre previamente formado, PhMe₂SiBpin

(1.1 equiv.) y MeOH (2 equiv.) (Esquema 5.18). Para nuestra satisfacción el regioisómero α -sililado **38o** se obtuvo como único producto de reacción tras 20 minutos de reacción con un 83% de rendimiento tras purificación cromatográfica.



Condiciones de reacción: 1. $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (1.5 equiv), Tol, t.a., 1h.
 2. CuCl (10 mol%), NaOtBu (12 mol%), PCy_3 (11 mol%),
 $\text{PhMe}_2\text{SiBpin}$ (1.1 equiv), MeOH (2 equiv).

Esquema 5.18

5.2.3. ALCANCE ESTRUCTURAL DE LA REACCIÓN DE α -SILILACIÓN DE ALQUINOS INTERNOS Y TERMINALES

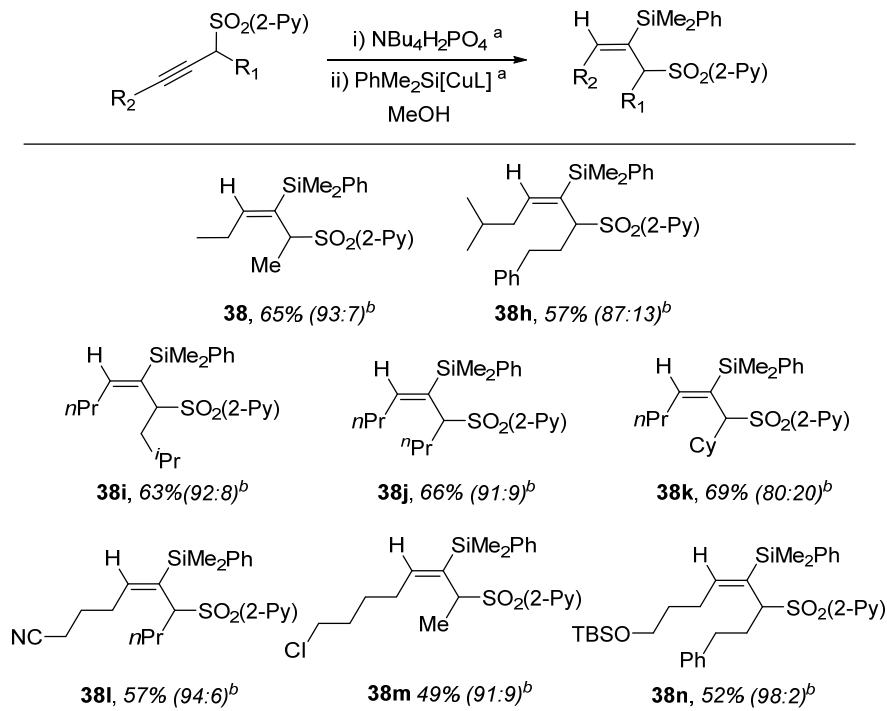
Una vez identificadas las condiciones óptimas para la reacción de α -hidrosililación procedimos a estudiar la generalidad del proceso. El procedimiento experimental seguido es el siguiente: el alquino de partida se disuelve en tolueno y se agita durante una hora en presencia de $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ a la temperatura optimizada para cada caso (temperatura ambiente para alquinos terminales y 50 °C para alquinos internos). Transcurrido este tiempo se añaden secuencialmente el catalizador de cobre previamente formado, el borosilano y finalmente el MeOH.²¹⁷ Los resultados obtenidos siguiendo el procedimiento optimizado para alquinos internos se detallan en el Esquema 5.19.²¹⁰

Al igual que en el caso de las sililaciones en posición β , el proceso demostró una excelente tolerancia a la presencia de ramificaciones, tanto en la posición alquínica como en la propargílica, obteniéndose en todos los casos estudiados el correspondiente α -vinilsilano con completa regio- y estereoselectividad, con rendimientos desde el 49% hasta el 69%. Por ejemplo, se estudió la presencia de sustituyentes alquílicos acíclicos (**38b**, 65%; **38i**, 63%; **38j**, 66%), y sustituyentes cíclicos (**38k**, 69%). La reacción también tuvo lugar de forma satisfactoria en presencia de restos aromáticos (**38h**, 57%). Es importante destacar que, al igual que en el protocolo de β -sililación, la reacción tolera sin

²¹⁷ Es importante señalar en este punto que la agitación previa durante una hora en presencia de base es necesaria para conseguir un completo control de la regioselectividad de la reacción. Sin embargo, se pueden lograr niveles de α -selectividad satisfactorios ($\alpha:\beta = 90:10$) al efectuar el proceso sin agitación previa, lo que está de acuerdo con la observación experimental (Esquema 5.17) de que el aleno es notablemente más reactivo que el alquino.

¹⁴ Trabajo realizado conjuntamente con el Dr. Alfonso García Rubia.

problemas la presencia de grupos funcionales tales como nitrilos (**38l**, 57%), halógenos (**38m**, 49%) o grupos oxigenados (**38n**, 52%).



^a Condiciones de reacción: i) Alquino (1 equiv), $\text{NBU}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (1 equiv), tolueno, t.a., 45 °C, 1 h. ii) CuCl (10 mol%), NaOtBu (12 mol%), PCy_3 (11 mol%), $\text{PhMe}_2\text{SiBPin}$ (1.0-1.5 equiv), MeOH (2 equiv), 50 °C, 2-16 h.

^b Entre paréntesis, proporción de rotámeros en torno al enlace SiC-CSO_2 determinada por ^1H RMN en el crudo de reacción.

Esquema 5.19

Otro aspecto igualmente de importante es que todos los productos de α -hidrosililación se obtuvieron como mezclas de rotámeros, normalmente uno muy mayoritario, lo que pone de manifiesto la elevada congestión estérica en torno al enlace C-C portador de los voluminosos grupos SiMe_2Ph y $\text{SO}_2(2\text{-Py})$. La asignación inequívoca de las mezclas de rotámeros se realizó a través de estudios de RMN. Un primer estudio se realizó calentando una muestra del compuesto **38k**, con proporciones 80:20, desde 25 °C hasta 125 °C. En este experimento se observó el ensanchamiento de las señales de ambos rotámeros por encima de 85 °C hasta llegar a la temperatura de coalescencia a 125 °C (Figuras 5.4 y 5.5). Por otra parte, el enfriamiento posterior a 25 °C condujo a la regeneración de la misma proporción inicial de rotámeros (80:20).

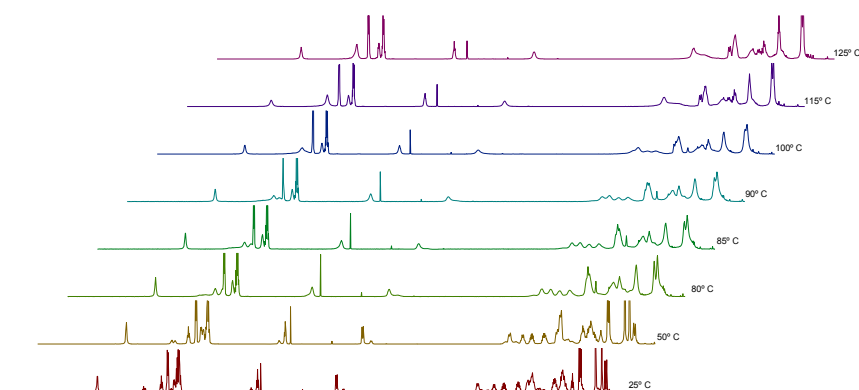


Figura 5.4. Espectro de ^1H RMN a temperatura variable del vinilsilano **38k**

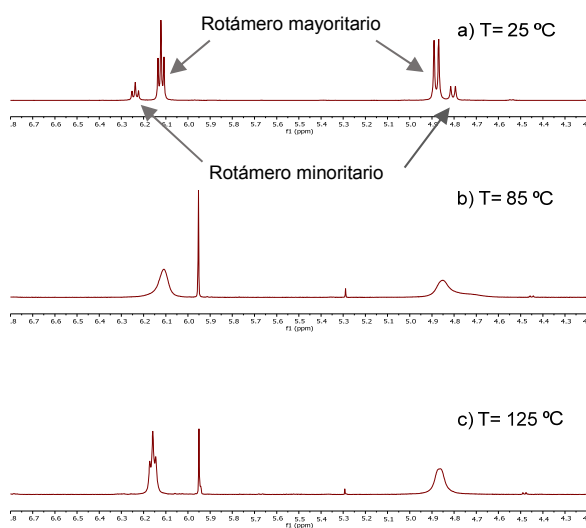


Figura 5.5. Detalle de los protones diagnósticos en el vinilsilano **38k** a distintas temperaturas

Una segunda evidencia de la existencia de un equilibrio entre rotámeros se obtuvo del análisis de un experimento 2D NOESY del mismo compuesto **38k**. Además de las señales correspondientes al Efecto Nuclear Overhauser (NOE, indicadas en rojo en la Figura 5.6) se detectaron fuertes picos de cruce entre protones en equilibrio equivalentes de un par de rotámeros (EXSY, indicados en

azul en la Figura 5.6).²¹⁸ Estos dos tipos de señales se diferencian con facilidad entre ellas en el espectro puesto que aparecen en distinta fase (positiva o negativa, indicadas en la figura con distinto color).

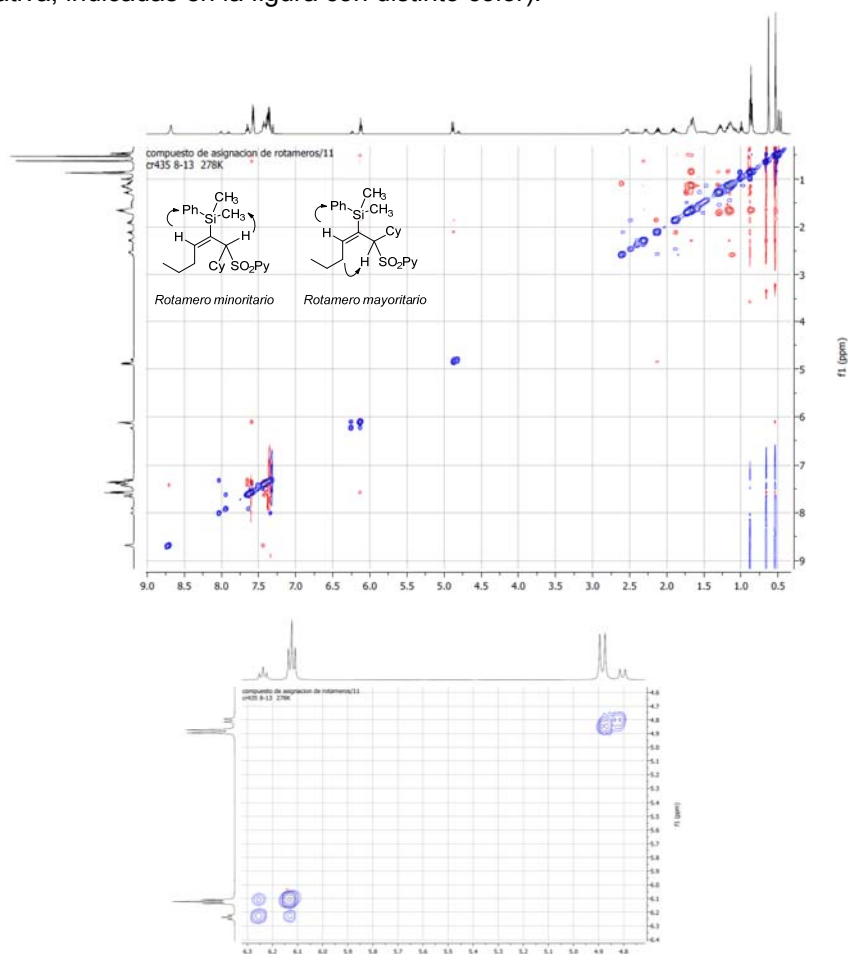
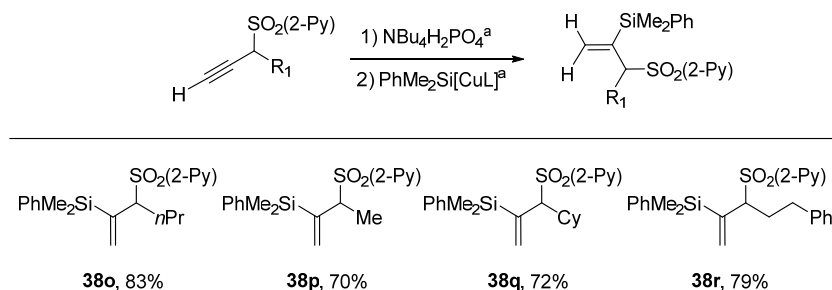


Figura 5.6. Experimento 2D NOESY del compuesto **38k**. Picos de cruce NOE indicados en rojo, picos de cruce EXSY indicados en azul.

El estudio de la generalidad de la reacción de α -sililación se amplió a la serie de alquinos terminales (Esquema 5.20). La isomerización previa con $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ seguida de la secuencia estándar de adición del catalizador preformado y los reactivos condujo a los correspondientes productos α -sililados como únicos productos de reacción, con rendimientos en el rango 72-83%. La

²¹⁸ Para consultar otros ejemplos del uso de esta técnica en la identificación de rotámeros, véase: S. Rayyan, T. Fossen, H. Solheim Nateland, M. Andersen, *Phytochem. Anal.* **2005**, *16*, 334 y referencias citadas en este trabajo.

ausencia de rotámeros en este caso se explica fácilmente por el menor grado de sustitución del alqueno (1,1-disustituido en lugar de trisustituido).

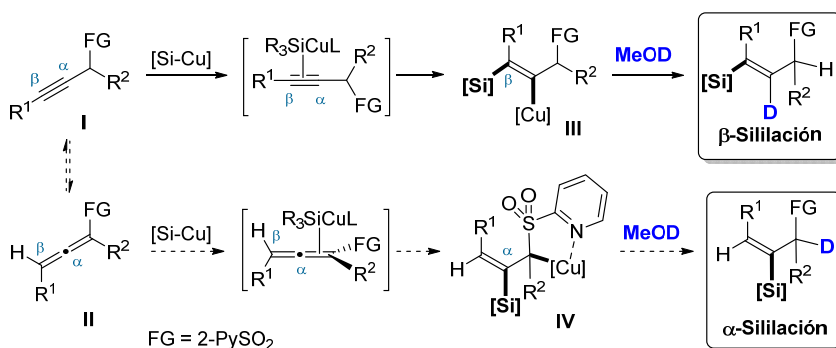


^a Condiciones de reacción: i) Alquino (1 equiv), $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (1 equiv), tolueno, t.a. 45 °C, 1 h. ii) CuCl (10 mol%), NaOtBu (12 mol%), PCy_3 (11 mol%), $\text{PhMe}_2\text{SiBPin}$ (1.0-1.5 equiv), MeOH (2 equiv), t.a., 2-5h.

Esquema 5.20

5.2.4. EXPERIMENTOS DE MARCAJE ISOTÓPICO

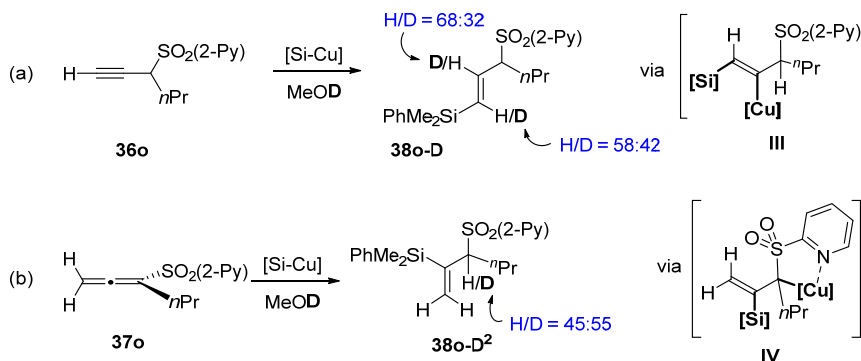
Para apoyar mecanísticamente los resultados obtenidos en los protocolos de β - y α -sililación, se realizaron una serie de estudios de marcaje isotópico. Como se muestra en el Esquema 5.21 la sililcupración de cada uno de las especies formuladas como posibles intermedios en los procesos de β - y α -hidrosililación conduciría a intermedios en los que el átomo de cobre se encontraría en distintas posiciones. Por lo tanto, la deuteración del enlace C–Cu de cada uno de ellos realizada con MeOD debería aportar información valiosa sobre la participación o no de dichos intermedios.



Esquema 5.21

La reacción de la propargil sulfona **36o** en las condiciones de β -hidrosililación y en presencia de metanol deuterado condujo al compuesto **38o-D** con grados importantes de incorporación de deuterio en los carbonos

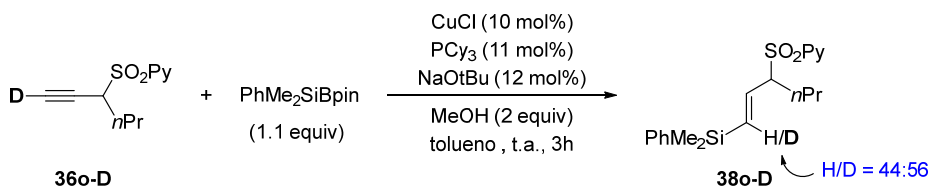
olefínicos (proporción H/D en posición α = 68:32, proporción H/D en posición β = 58:42, Esquema 5.22 (a)). La deutерación del carbono interno del doble enlace y la ausencia de deuterio en el carbono directamente unido a la sulfona están en perfecta consonancia con la participación del intermediario **III** propuesto para este proceso. La incorporación parcial de deuterio en la posición terminal del doble enlace se puede atribuir a un proceso rápido de desprotonación/deuteración del alquino terminal ocasionado por cantidades residuales de base presentes en el medio.



Esquema 5.22

A su vez, la reacción de hidrosililación del aleno **37o** en presencia de metanol deuterado (Esquema 5.22 (b)) condujo al producto α -sililado con incorporación exclusiva de deuterio en la posición alílica (**38o-D²**), observación que apoya la participación del intermediario **IV** en el que el átomo de cobre en posición alílica está estabilizado adecuadamente por el nitrógeno piridínico.

Por último, un experimento realizado sobre la propargil sulfona **36o-D**, deutерada en el alquino, condujo al producto β -sililado con marcaje isotópico exclusivo en el carbono β del doble enlace, lo que corrobora la sililcupración *syn* del triple enlace (proporción H/D = 44/56, Esquema 5.23). La desaparición parcial del marcador isotópico en el carbono β del doble enlace apoya la hipótesis del equilibrio parcial ácido/base del alquino previa al proceso de hidrosililación.

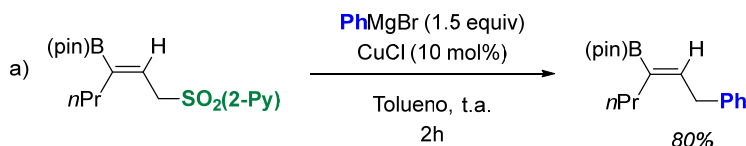


Esquema 5.23

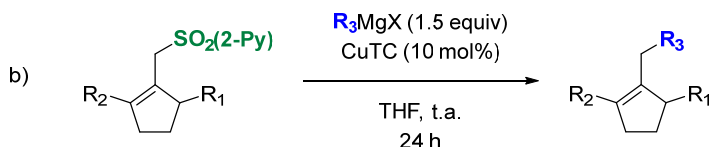
5.3. REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN ALÍLICA CATALIZADA POR COMPLEJOS DE COBRE DE LOS PRODUCTOS DE HIDROSILILACIÓN

5.3.1. Sustitución alílica catalizada por cobre con reactivos de Grignard

Uno de los objetivos propuestos para la segunda fase de esta Tesis Doctoral es la síntesis regioselectiva de vinilsilanos di- y trisustituídos carentes de un grupo director o de una marcada diferenciación estérica o electrónica en sus carbonos olefinicos. En este contexto, decidimos aplicar la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación²¹⁹ en la sustitución alílica de alil piridil sulfonas, utilizando reactivos de Grignard como nucleófilos no estabilizados.²²⁰ En estas reacciones el grupo propargílico director de la regioselectividad en la reacción de borilación funcionaba a su vez como una fuente adicional de diversidad estructural mediante su sustitución alílica con formación de un nuevo enlace C-C (Esquema 5.24a).



Tesis Doctoral de Abraham López Moure
Departamento Química Orgánica, UAM, 2013



$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = \text{Ph},$	98%
$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = (p\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_4,$	60%
$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = (p\text{-F})\text{C}_6\text{H}_4,$	90%
$\text{R}_1 = \text{Ph}, \text{R}_2 = \text{Ph}, \text{R}_3 = \text{Ph},$	83%
$\text{R}_1 = (p\text{-OMe})\text{C}_6\text{H}_4, \text{R}_2 = \text{H}, \text{R}_3 = (p\text{-F})\text{C}_6\text{H}_4,$	76%

T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1651

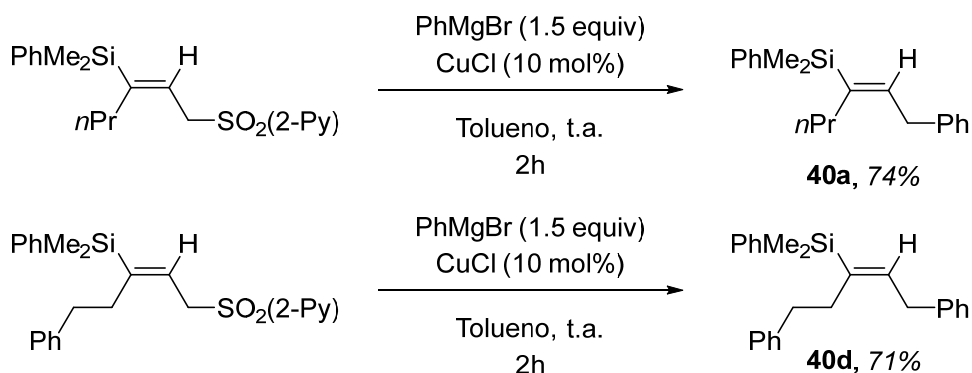
Esquema 5.24

²¹⁹ Tesis Doctoral de Abraham López Moure, Departamento Química Orgánica, UAM, 2013.

²²⁰ Para revisiones recientes sobre reacciones de alquilación alílica catalizada por cobre empleando nucleófilos no estabilizados, véase: a) *Modern Organocopper Chemistry*, A. S. E. Karlstrom, J.-E. Bäckvall, Wiley-VCH, Weinheim, 2002. b) C. A. Falcicola, A. Alexakis, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3765. c) S. R. Harutyunyan, T. den Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2824. d) T. Jerphagnon, M. G. Pizzuti, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1039.

Por otra parte, precedentes anteriores de nuestro grupo de investigación indicaban que la sustitución alílica catalizada por cobre del grupo *N*-2-piridilsulfonilo se podría llevar a cabo incluso sobre sustratos con elevada congestión estérica (Esquema 5.24b).²²¹

El Esquema 5.25 recoge los primeros resultados en la reacción de sustitución alílica sobre vinilsilanos. De forma muy satisfactoria la reacción de los vinilsilanos **36a** y **36d**, portadores de un grupo *n*-propilo y un fenetilo, respectivamente, con PhMgBr en presencia de CuCl (10 mol%) en tolueno durante 2 horas condujo exclusivamente a los correspondientes vinilsilanos **40a** y **40d** resultantes de la sustitución en el carbono alílico en el que originalmente se encontraba la 2-piridil sulfona. Animados por estos resultados, decidimos explorar la posibilidad de implementar un proceso “*one-pot*” (hidrosililación y sustitución alílica) con objeto de mejorar la eficacia global del proceso.



Esquema 5.25

5.3.2. Desarrollo de un proceso “*one-pot*” para la obtención de vinilsilanos di- y trisustituídos

Las estrategias de síntesis “*one-pot*” permiten incrementar la eficiencia de un proceso químico ya que implican la realización de transformaciones sucesivas sobre un sustrato en una única etapa de síntesis. De esta manera se evitan operaciones tediosas de separación y purificación de intermedios, a la vez que se suele incrementar el rendimiento global.

Teniendo en cuenta que tanto la reacción de hidrosililación de alquinos como la de sustitución alílica de los vinilsilanos resultantes son procesos catalizados por cobre, nos planteamos la posibilidad de efectuar las dos reacciones en una

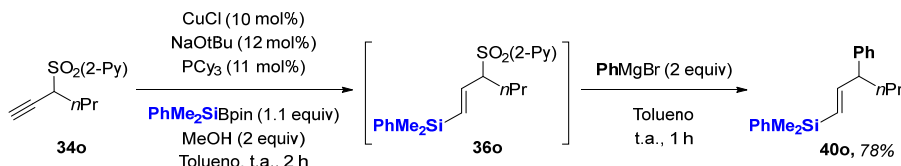
²²¹ T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1651.

única operación sintética. Este reto no está exento de complicaciones potenciales tales como:

1. El proceso “one-pot” requiere que ambos procesos (hidrosililación y sustitución alílica) operen eficazmente empleando la misma fuente de cobre y el mismo disolvente.
2. El exceso de MeOH empleado en la etapa de hidrosililación reaccionaría con el reactivo de Grignard necesario en la etapa de sustitución alílica, generando sales metálicas que podrían interferir en la segunda etapa.

Con respecto al primer problema, los estudios realizados en nuestro grupo sobre la reacción de sustitución alílica con vinilboronatos sulfonilados en la posición alílica catalizada por cobre habían demostrado que la reacción es poco sensible a la naturaleza de la sal metálica (Cu^{I} o Cu^{II}) y al efecto del disolvente, además de no requerir ligando. Con este precedente, y a la vista de que la reacción de sustitución alílica también se puede aplicar a los productos de hidrosililación de propargil piridil sulfonas, decidimos estudiar la posibilidad de realizar un proceso “one-pot” con el sistema catalítico optimizado para la hidrosililación de alquinos (CuCl , PCy_3 , tolueno). Por otra parte, el impacto de la presencia de MeOH en el medio de reacción podría minimizarse reduciendo lo más posible la cantidad utilizada en la etapa de borilación y empleando un exceso de reactivo de Grignard para garantizar una buena conversión en la etapa de sustitución alílica.

Con estas premisas en mente sometimos a la propargil sulfona **34o** a las condiciones de reacción optimizadas para la α -Hidrosililación (Esquema 5.26). Al cabo de dos horas de reacción (estimado por análisis cromatográfico en placa fina) se añadieron dos equiv. de PhMgBr y tras una hora de reacción se aisló el vinilsilano **40o** con un 78% de rendimiento y con perfecta regioselectividad en el proceso de sustitución alílica.

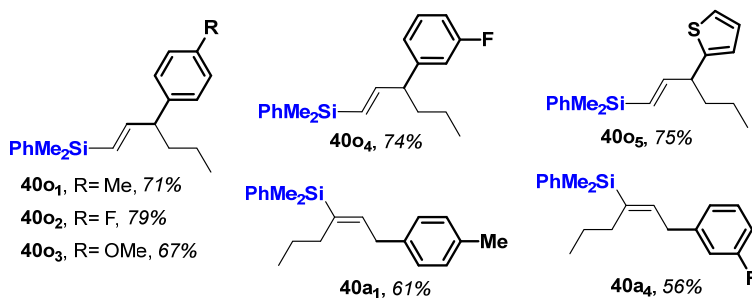
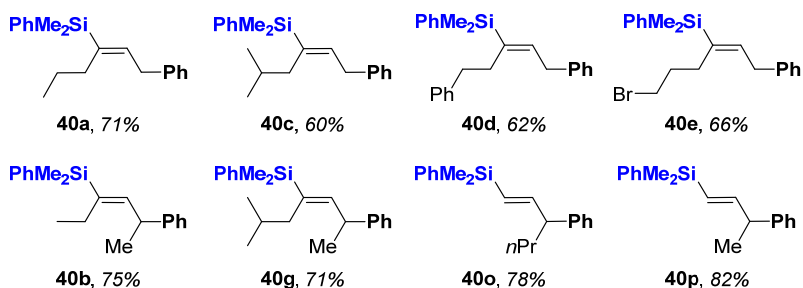
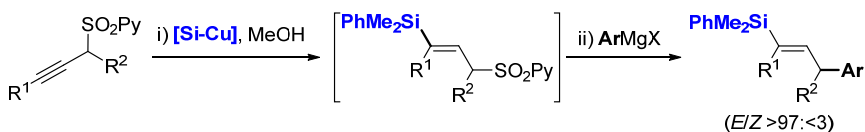


Esquema 5.26

5.3.3. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de β -sililación

El alcance estructural de esta metodología *one-pot* se estudió atendiendo a los mismos patrones de variedad estructural analizados en las secciones previas de este capítulo (empleo de alquinos terminales o internos, ramificación en posición propargílica y presencia de grupos funcionales). La secuencia demostró una excelente tolerancia a todos los parámetros considerados, obteniéndose vinil silanos di- y tri-sustituídos con rendimientos globales en el rango 60-75% (Esquema 5.27). Particularmente notable es el caso del sustrato **40e**, portador de un bromo terminal, que tolera la presencia del cóctel de catalizadores, bases y nucleófilos, incluido el PhMgBr. Además, en todos los casos estudiados se observó la formación selectiva de un único regioisómero (>98% β -sililación y α -sustitución), con la consecuente retención de la estereoquímica del doble enlace.

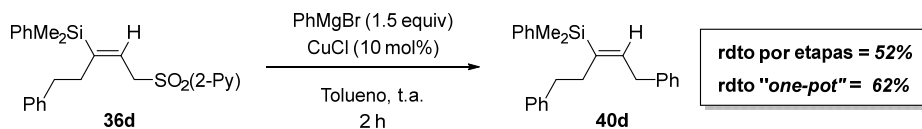
También se estudió la posibilidad de utilizar reactivos de Grignard con diferentes propiedades estéricas y electrónicas (**40o₁₋₄**, **40a₁** y **40a₄**), incluyendo un grupo heteroaromático (tiofeno, **40o₅**), aislándose los vinil silanos correspondientes con buenos rendimientos globales (56-79%). La limitación más importante de esta metodología se refiere a la naturaleza de los reactivos de Grignard utilizados. Mientras que se obtuvieron muy buenos resultados en la reacción con reactivos de Grignard aromáticos, no observamos reacción de sustitución alílica al intentar introducir otro tipo de sustituyentes. En particular, no se observó reactividad al estudiar el efecto de restos alquilo (*i*PrMgCl o *t*BuMgCl) o restos insaturados (CH₂=CHMgBr ó HC≡CMgBr).



Condiciones de reacción: Alquino (1.0 equiv), PhMe₂SiBPin (1.1 equiv), CuCl (10 mol %), PCy₃ (11 mol %), NaO^tBu (12 mol %), MeOH (2 equiv), tolueno, t.a., 2 h; a continuación, ArMgX (2 equiv), t.a., 2-16h.

Esquema 5.27

Según se recoge en el esquema 5.28 es importante destacar la mayor eficacia sintética de la secuencia “one-pot” que mejoró en 10 puntos el rendimiento (62%) respecto al proceso en dos etapas independientes (52%).

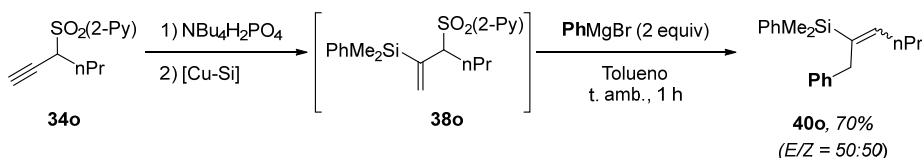


Esquema 5.28. Comparativa de la reacción por etapas vs. “one-pot”

5.3.4. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de α-sililación.

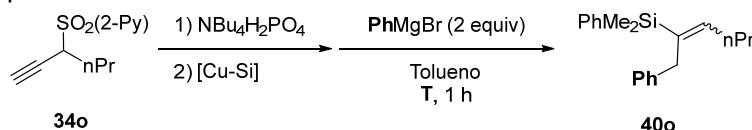
La aplicación de esta secuencia *one-pot* al caso de los vinilsilanos β-sililados presentaba a priori una complicación adicional: la presencia de NBu₄H₂PO₄ en

la mezcla de reacción, que podría interferir en la reacción de sustitución alílica catalizada por Cu. Un primer estudio de la compatibilidad de las tres reacciones (isomerización/hidrosililación/sustitución alílica) se realizó sobre el sustrato modelo **34o** (Esquema 5.29). La aplicación secuencial de las tres condiciones de reacción sobre este sustrato, utilizando PhMgBr como reactivo de Grignard, condujo al producto **40o** con un 70% de rendimiento global, como consecuencia del ataque del reactivo de Grignard en la posición terminal de la alil sulfona **38o**. La diferente reactividad de este patrón de sustitución, correspondiente a una reacción de sustitución tipo S_N2' (que por otra parte es el más frecuentemente descrito en la bibliografía),²²² frente a la sustitución directa del grupo sulfonilo descrita en el apartado anterior podría deberse a que en este caso el voluminoso grupo de sililo se encuentra en la posición α del doble enlace, dejando libre la posición terminal que es la preferida por el nucleófilo entrante.



A la vista de la nula estereoselectividad *E/Z* observada en la formación de **40o**, razonamos que ésta podría verse afectada por la temperatura de reacción. Para estudiar esta posibilidad se realizó un estudio de la reacción a diversas temperaturas (Tabla 5.8).

Tabla 5.8. Estudio de la variación de la proporción *E:Z* con la temperatura



Entrada	T (°C)	Relación <i>E:Z</i> ^a	Conversión (%) ^a
1	t.a.	50:50	>97

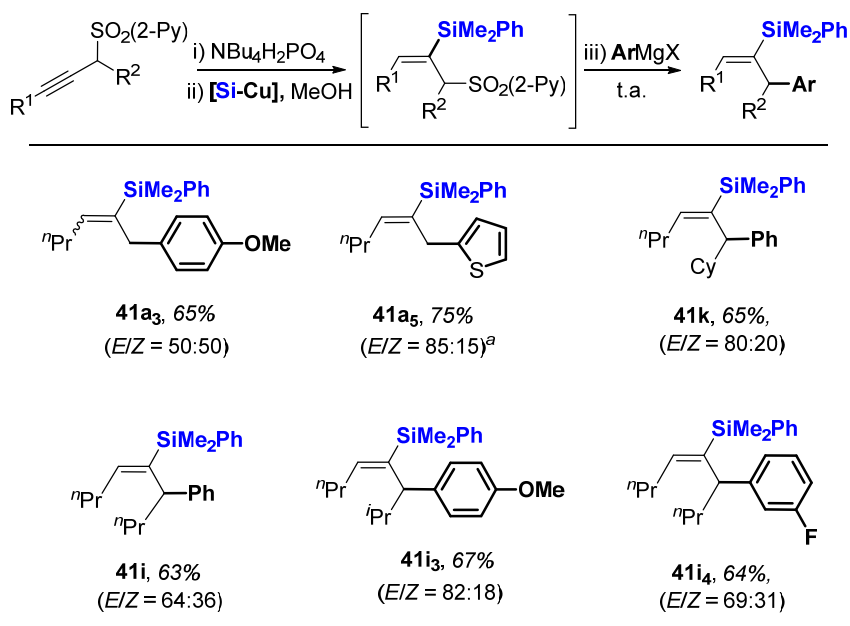
²²² Por otra parte, los procesos de sustitución S_N2' catalizados por cobre son los más frecuentemente descritos en la bibliografía, véase: A. S. E. Karlström, J.-E. Bäckvall, *In Modern Organocopper Chemistry*; N. Krause, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2001**.

2	0	52:48	>97
3	-45	55:45	>97
4	-78	67:33	>97
5	-94	65:35	>97
6	-116	65:35	>97

^a Proporción calculada por ¹H RMN en los crudos de reacción

Estos datos muestran que la temperatura tiene un impacto modesto en la selectividad *E/Z*. Ésta se mantuvo esencialmente invariable en el rango que va desde temperatura ambiente (entrada 1) hasta -45 °C. A -78 °C se observó una ligera mejora (entrada 4, *E/Z* = 67:33) que se mantuvo constante hasta el último dato obtenido a -116 °C. En todos los casos recogidos en la Tabla se observó conversión completa tras una hora de reacción, incluso a -116 °C, lo que es indicativo de un sistema muy reactivo.

Con estos datos en la mano, como último punto de nuestro trabajo abordamos el estudio del alcance estructural de esta secuencia de tres etapas (Esquema 5.30), que nos permitió obtener vinil silanos di- y trisustituídos regioselectivamente puros y con buenos rendimientos globales (en el rango 63-75%). La presencia de sustituyentes voluminosos (como el ciclohexilo) o ramificaciones en la posición α no se tradujeron en un descenso apreciable en los rendimientos de la reacción, manteniéndose todos ellos en el rango 63-75% para las tres etapas. Particularmente interesante es la posibilidad de incorporar un heterociclo aromático (**41a**, Ar = tiofeno), siendo este caso el que transcurrió también con mayor estereoselectividad (*E/Z* = 85:15). En el resto de los ejemplos la estereoselectividad *E/Z* osciló entre 82:18 y 64:36, no siendo posible la separación de ambos isómeros por cromatografía en columna.

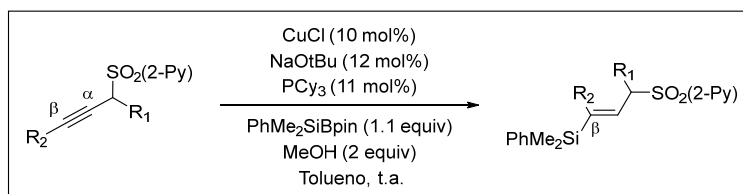


Esquema 5.30

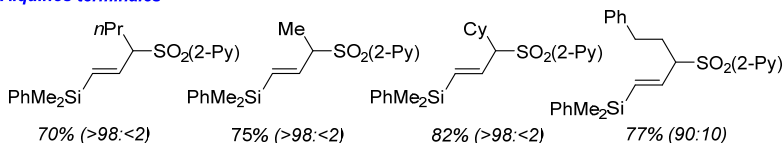
5.4. CONCLUSIONES

La síntesis regio- y estereoselectiva de vinilsilanos a partir de alquinos internos no conjugados constituye un problema no resuelto en Química Orgánica. La segunda parte de esta Tesis Doctoral se ha encaminado al desarrollo de **nuevos procesos de formación de enlaces carbono-silicio** a partir de propargil sulfonas que permitan, tras una reacción de sustitución del grupo sulfonilo, el acceso selectivo a cada uno de los regioisómeros deseados. Los puntos más significativos de este trabajo se enumeran a continuación:

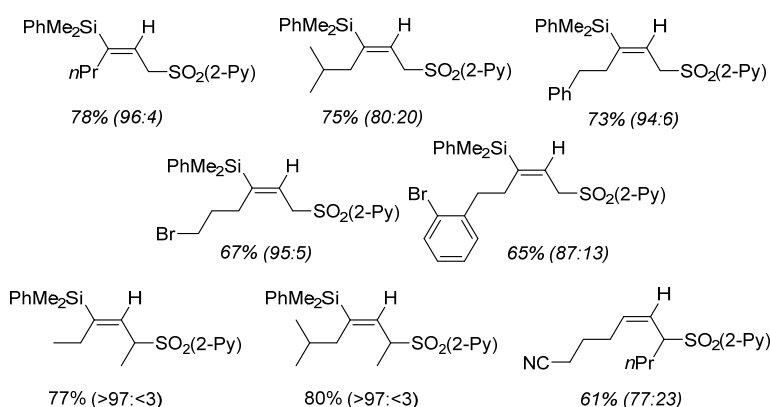
1. La reacción de hidrosililación catalizada por cobre de alquinos internos y terminales portadores de un grupo 2-piridil sulfonilo en posición propargílica tiene lugar de manera regio- y estereocontrolada para formar vinilsilanos di- y trisustituídos, obteniéndose muy mayoritariamente los regioisómeros β . La presencia del grupo *N*-2-piridilsulfonilo es crucial para orientar la entrada del reactivo organometálico y prevenir reacciones secundarias.



Alquinos terminales



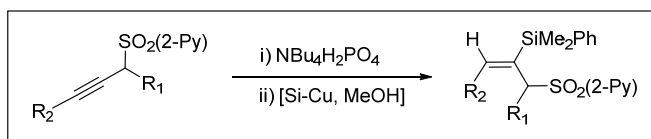
Alquinos internos



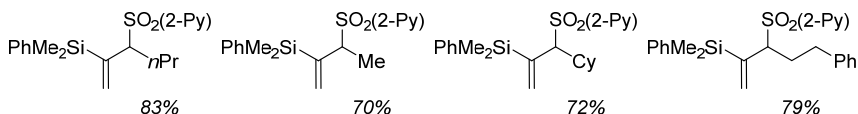
Entre parentesis proporción de regioisómeros

Esquema 5.40

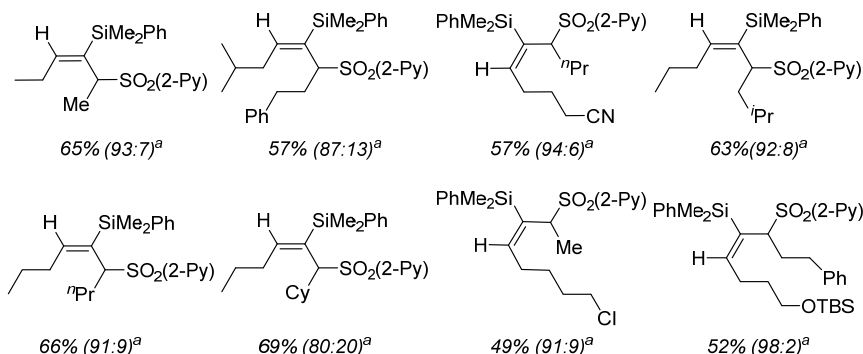
- El acoplamiento de esta transformación con una previa isomerización a aleno promovida por base permite el acceso selectivo a los correspondientes regioisómeros α . El éxito de este proceso radica en el empleo de un equiv. de una base débil, no nucleófila y muy poco coordinante ($\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$) que promueve una **isomerización suave *in situ* de las propargil sulfonas de partida a las correspondientes alenil sulfonas**. Dado que ambas especies (propargil y alenil sulfonas) presentan una reactividad complementaria, esta estrategia habilita el acceso selectivo a los α -regioisómeros por simple control de las especies existentes en disolución.



Alquinos terminales



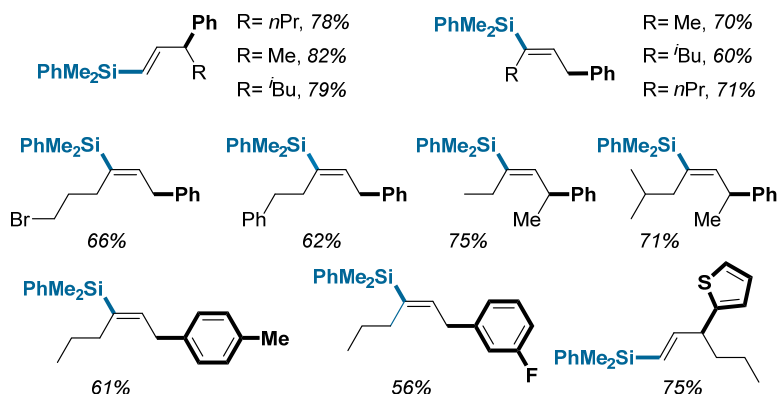
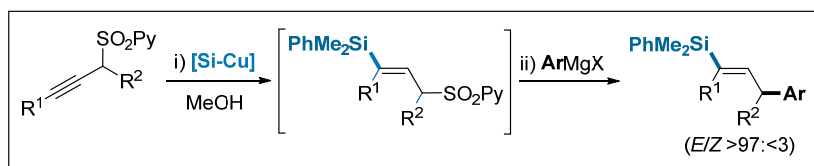
Alquinos internos



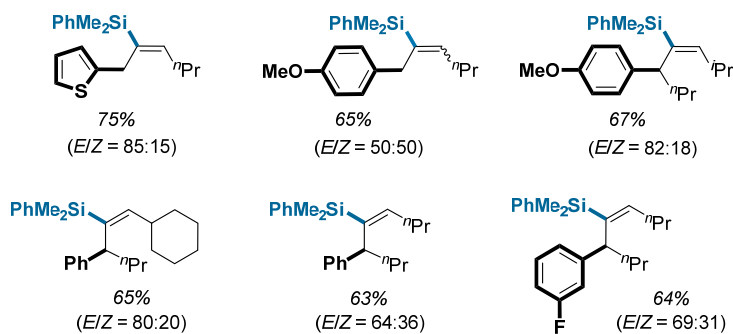
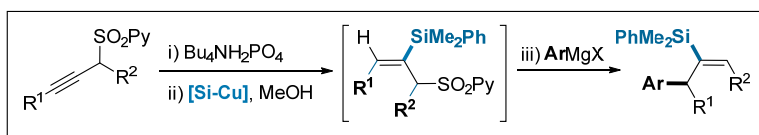
Condiciones de reacción: i) Alquino (1.0 equiv), $\text{NBu}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (1.0 equiv), tolueno, t.a. (alquinos terminales) o 50 °C (alquinos internos), 1 h; ii) $\text{PhMe}_2\text{SiBPi}$ (1.0-1.5 equiv), CuCl (10 mol%), PCy_3 (11 mol%), NaOtBu (12 mol%), MeOH (2 equiv), t.a. o 50 °C. ^a Entre paréntesis, proporción de rotámeros en torno al enlace SiC-CSO_2 determinada por ^1H RMN en el crudo de reacción.

Esquema 5.41

- Se ha desarrollado una secuencia de sililación/arilación alílica dirigida por el grupo *N*-2-piridilsulfonilo catalizado por cobre, utilizando reactivos de Grignard como especies nucleófilas. Esta secuencia de sililación/sustitución alílica se puede realizar en un proceso “*one-pot*” que emplea el mismo sistema catalítico de cobre para ambas reacciones, lo que permite acceder a vinilsilanos desprovistos del grupo director de una manera altamente eficiente y evitando la necesidad de aislar ningún intermedio (Esquemas 5.42 y 5.43).



Esquema 5.42

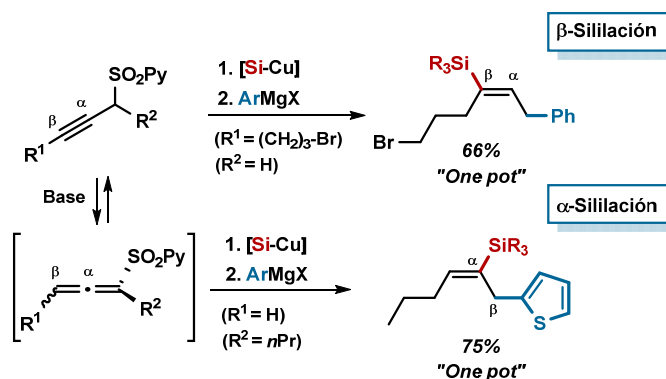


Esquema 5.43

Corolario

En resumen, se ha dado un nuevo paso en la utilización del grupo 2-piridilsulfonilo como grupo director que ha permitido **la obtención a voluntad de cualquiera de los dos vinilsilanos regioisómeros procedentes de un mismo alquino**. La presencia del grupo 2-piridilsulfonilo en posición propargílica es clave para la consecución de este objetivo, ejerciendo un efecto cuádruple:

1. Controla la reactividad del sistema, previniendo reacciones paralelas de desplazamiento nucleófilo.
2. Controla la regioselectividad del proceso, orientando la entrada del reactivo organometálico.
3. Posibilita una fácil transposición alquino/aleno, lo que permite el acceso a patrones de reacción complementarios.
4. Actúa como muy buen grupo saliente en el proceso de sustitución alílica catalizada por cobre.



PARTE III

PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO 6

PARTE EXPERIMENTAL

6.1 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1.1- Técnicas generales

Cromatografía

- Cromatografía en capa fina

El seguimiento de las reacciones se ha efectuado por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de gel de sílice (*Merck*-60, 230-400 mesh) de 0.2 mm de espesor soportada sobre aluminio. El análisis de las placas se ha llevado a cabo con una lámpara de UV de 254 y 365 nm y posterior revelado con permanganato potásico o el revelador de Seebach.

- Cromatografía en columna

Las cromatografías en columna se han realizado utilizando gel de sílice (*Merck*, 230-400 mesh ASTM). El eluyente y las proporciones relativas de disolventes en volumen/volumen se indican en cada caso.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se han realizado en un equipo *Bruker* AC-300 (300 y 75 Mhz, respectivamente) o AC-500 (500 y 125 Mhz, respectivamente). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm, tomando como referencia la señal residual del disolvente deuterado (CDCl_3 , 7.26 y 77.0 ppm). Los experimentos se realizaron a temperatura ambiente. El equipo y los disolventes empleados se indican en cada caso.

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), s ancho (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), etc.

Espetrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se han realizado en el servicio interdepartamental de investigación (Sidi) de la Universidad Autónoma de Madrid. Se han registrado en un espectrofotómetro *HP 5985* usando técnicas de impacto electrónico (IE) a 70 eV. Los resultados se expresan en función de la relación masa/carga (m/e). También se empleó la técnica de electrospray (ESI) en un espectrofotómetro *Agilent HPLC MDS 1100* como inyector de muestra.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión (pf) se han determinado en un aparato *Büchi B-450* en tubos capilares abiertos.

6.1.2- Disolventes y reactivos

Los disolventes utilizados en las reacciones bajo atmósfera de argón se obtuvieron de un sistema de purificación de disolventes *Innovative Technologies PureSolv-MD-4* o bien se secaron con tamiz molecular (3 o 4 Å) y se almacenaron bajo atmósfera inerte. El tamiz molecular se activó en un microondas doméstico (500 MW, 30 seg) y se secó a presión reducida repitiendo este proceso tres veces. Los disolventes se dejaron reposar en presencia del tamiz durante una semana antes de su uso.

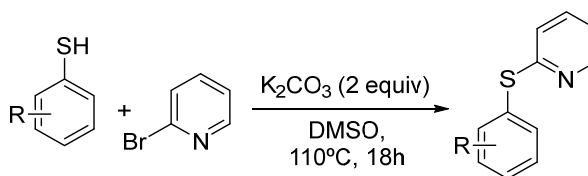
La mayoría de los reactivos utilizados se adquirieron de *Aldrich*, *Acros*, *Alfa Aesar* y *Strem* y se utilizaron sin purificación previa.

El término “*proceso estándar de aislamiento*” se refiere a la separación de la fase orgánica, extracción reiterada de la fase acuosa con el disolvente orgánico (CH_2Cl_2 o AcOEt), secado conjunto de las fases orgánicas con MgSO_4 y la eliminación del disolvente a presión reducida en un rotavapor.

6.2. REACCIÓN FUNCIONALIZACIÓN C-H DE ARIL 2-PIRIDIL SULFÓXIDOS CON ORGANOBORANOS CATALIZADA POR PALADIO

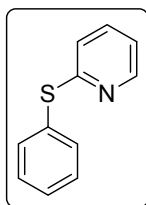
6.2.1. Procedimiento general para la síntesis de aril 2-piridil tioéteres

Método A: ^{223,51}



Una mezcla de 2-bromopiridina (480 μ L, 5.0 mmol), K₂CO₃ (1.3 g, 10.0 mmol) y el correspondiente tiofenol (5.0 mmol) en DMSO (4 mL) se agita a 110 °C durante 18 h. A continuación se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade CH₂Cl₂ (5 mL) y H₂O (10 mL). Se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con H₂O, se seca sobre MgSO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (el eluyente se indica para cada caso) proporcionando el correspondiente tioéter.

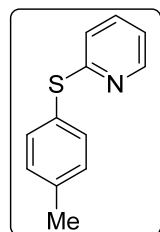
2-(Feniltio)piridina (**1a**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con tiofenol (550 mg, 5.0 mmol) proporciona **1a** como aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 78%.

¹H RMN: δ 8.43 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 5.5, 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H)

2-[(4-Metilfenil)tio]piridina (**1b**)⁵¹



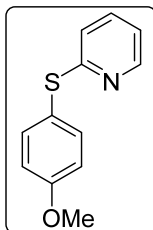
Siguiendo el procedimiento general la reacción con 4-metil bencenotiol (620 mg, 5.0 mmol) proporciona **1b** como aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 79%.

²²³ M. E. Kopach, *Organic Process Research & Development*, **2007**, *11*, 913.

⁵¹ A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibañez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

^1H RMN: δ 8.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (dt, J = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.0 (dd, J = 5.0, 6.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

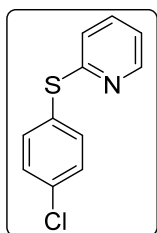
2-[(4-Metoxifenil)tio]piridina (**1c**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con 4-metoxibencenotiol (700 mg, 5.0 mmol) proporciona **1c** como un aceite amarillo, tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 74%.

^1H RMN: δ 8.40 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (dt, J = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 6.98-6.93 (m, 3H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

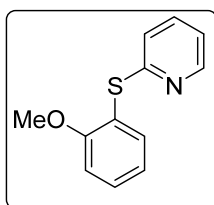
2-[(4-Clorofenil)tio]piridina (**1d**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con 4-cloro bencenotiol (720 mg, 5.0 mmol) proporciona **1d** como aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 77%.

^1H RMN: δ 8.42 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 4.7, 6.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

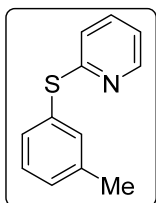
2-[(2-Metoxifenil)tio]piridina (**1e**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con 2-metoxibencenotiol (700 mg, 5.0 mmol) proporciona **1e** como aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 85%.

^1H RMN: δ 8.40 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

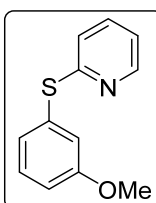
2-[(3-Metilfenil)tio]piridina (**1f**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con 3-metilbencenotiol (620 mg, 5.0 mmol) proporciona **1f** como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 81%.

¹H RMN: δ 8.43 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.0, 7.2 Hz, 1H), 7.50-7.20 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

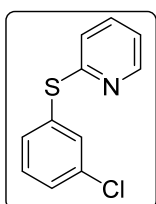
2-[(3-Metoxifenil)tio]piridina (**1g**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con 3-metoxibencenotiol (700 mg, 5.0 mmol) proporciona **1g** como aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 82%.

¹H RMN: δ 8.48 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.50 (dt, *J* = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.02-6.91 (m, 3H), 3.81 (s, 3H).

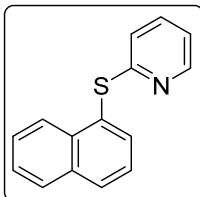
2-[(3-Clorofenil)tio]piridina (**1h**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con 3-clorobencenotiol (720 mg, 5.0 mmol) proporciona **1h** como aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 70%.

¹H RMN: δ 8.49 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.09 (dd, *J* = 5.5, 7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

2-[(Naftalen-2-il)tio]piridina (**1i**)⁵¹

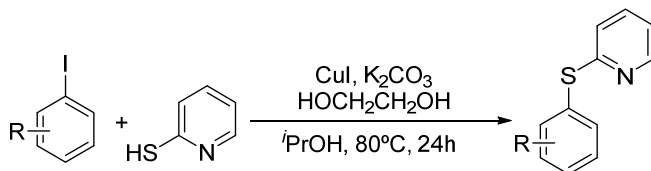


Siguiendo el procedimiento general la reacción con 1-Naftalentiol (800 mg, 5.0 mmol) proporciona **1i** como aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 65%.

¹H RMN: δ 8.44 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.15 (1H, s), 7.80-7.69

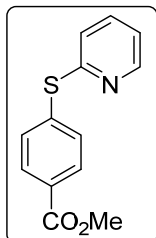
(m, 3H), 7.60 (dd, $J = 1.7, 8.5$ Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.42 (dt, $J = 1.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H).

Método B: ⁵¹



En un tubo sellado se adiciona CuI (40 mg, 0.2 mmol), K₂CO₃ (276 mg, 2.0 mmol) y el iodoareno correspondiente (1.0 mmol). A continuación se añade isopropanol (1 mL), etilenglicol (111 μ L, 2.0 mmol), y 2-mercaptopiridina (110 mg, 1.0 mmol). La solución se agita a 80 °C durante 24 h. A continuación se deja alcanzar temperatura ambiente, se diluye con AcOEt y se filtra sobre Celita®. La mezcla se concentra bajo presión reducida y el crudo se purifica por cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso) proporcionando el correspondiente tioéter.

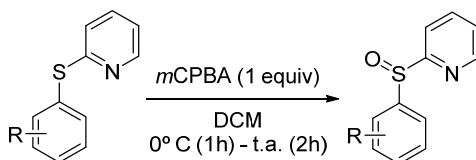
4-[(2-Piridil)sulfenil]benzoato de metilo (1j) ⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción con metil 4-yodobenzoato (262 mg, 1.0 mmol) y 2-mercaptopiridina (110 mg, 1.0 mmol) proporcionó **1j** como aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (hexano:AcOEt 8:1). Rendimiento: 54%.

¹H RMN: δ 8.42-8.40 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 1.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.07- 7.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).

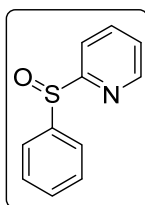
6.2.2. Procedimiento general para la síntesis de aril 2-piridil sulfóxidos ⁵¹



⁵¹ A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibañez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

Sobre una disolución del correspondiente tioéter (5.0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C se añade *m*CPBA (77% en peso, 1.1 g, 5.0 mmol) y se deja agitando durante 1 h a 0 °C y después 2 h a temperatura ambiente. A continuación se añade NaHCO₃ sat y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica en cromatografía en columna (el eluyente se indica en cada caso) proporcionando el correspondiente sulfóxido.

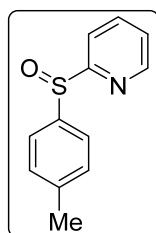
2-(Fenilsulfinil)piridina (**2a**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1a** (935 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2a** como sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 3:1). Rendimiento: 76%.

¹H RMN: δ 8.55 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 0.9, 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 1H).

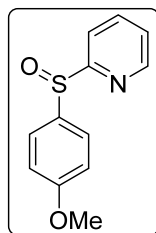
2-[(4-Metilfenilsulfinil)]piridina (**2b**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1b** (1000 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2b** como un sólido blanco, tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1). Rendimiento: 73%.

¹H RMN: δ 8.55 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31- 7.24 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

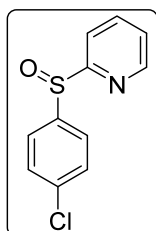
2-[(4-Metoxifenil)sulfinil]piridina (**2c**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1c** (1080 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2c** como sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1). Rendimiento: 68%

¹H RMN: δ 8.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

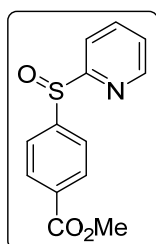
2-[(4-Clorofenil)sulfinil]piridina (**2d**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1d** (1105 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2d** como sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1). Rendimiento: 76%

¹H RMN: δ 8.55 (d, *J*= 4.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J*= 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H), 7.31 (m, 1H).

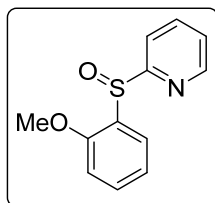
4-[(2-Piridil)sulfinil]benzoato de metilo (**2e**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1e** (1225 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2e** como sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 1:1). Rendimiento: 88%

¹H RMN: δ 8.57 (d, *J*= 4.0 Hz, 1H), 8.12 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.35- 7.30 (m, 1H), 3.91 (s, 3H).

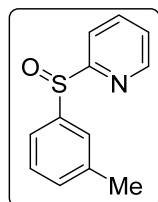
2-[(2-Metoxifenil)sulfinil]piridina (**2f**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1f** (1080 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2f** como sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 3:1). Rendimiento: 77%

¹H RMN: δ 8.57 (d, *J*= 4.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J*= 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J*= 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.42 (dt, *J*= 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J*= 1.2, 4.8, 7.4 Hz, 1H), 7.1 (dt, *J*= 0.7, 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

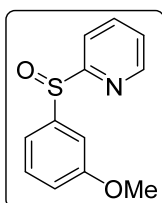
2-[(3-Metilfenil)sulfinil]piridina (**2g**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1g** (1000 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2g** como sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1). Rendimiento: 75%

¹H RMN: δ 8.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 2H), 2.37 (s, 3H).

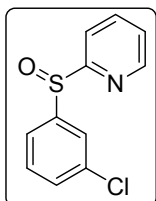
2-[(3-Metoxifenil)sulfinil]piridina (**2h**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1h** (1080 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2h** como aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1). Rendimiento: 73%

¹H RMN: δ 8.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 4H), 6.94 (t, *J* = 2.3, 6.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

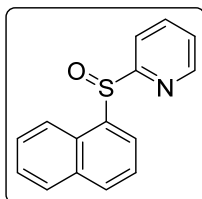
2-[(3-Clorofenil)sulfinil]piridina (**2i**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1i** (1105 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2i** como aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1). Rendimiento: 76%

¹H RMN: δ 8.60 (d, *J* = 0.9, 4.7 Hz, 1H), 8.04 (dt, *J* = 1.0, 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40- 7.37 (m, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 1.2, 4.7, 7.6 Hz, 1H).

2-[(Naftalen-2-il)sulfinil]piridina (**2j**)⁵¹



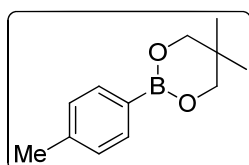
Siguiendo el procedimiento general la reacción de **1j** (1185 mg, 5.0 mmol) con *m*CPBA (1.1 g, 5.0 mmol) proporcionó **2j** como sólido blanco tras purificación por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:AcOEt 9:1). Rendimiento: 71%

¹H RMN: δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94-7.81 (m, 4H), 7.76 (dd, *J* = 1.5, 6.1 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.28 (m, 1H).

6.2.3. Procedimiento general para la síntesis de los ésteres borónicos

Los ésteres borónicos de neopentilo se sintetizarán siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.²²⁴ Una mezcla del correspondiente ácido borónico (1 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-propanadiol (125 mg, 1.2 mmol) en Et₂O (3 mL) se agita a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación la reacción se concentra a presión reducida proporcionando el correspondiente éster borónico que se emplea sin ninguna purificación posterior.

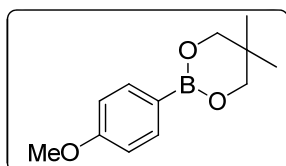
p-Tolilboronato de neopentilo (**4b**) 224²³



Siguiendo el método general, a partir del ácido *p*-tolilborónico se obtuvo **4b** como un sólido blanco. Los datos analíticos obtenidos concuerdan con los datos bibliográficos. Rendimiento: 88%.

¹H RMN: δ 7.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.06 (s, 6H).

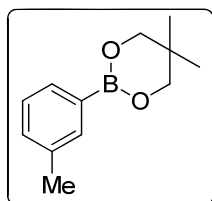
4-Metoxifenilboronato de neopentilo (**4c**) 224²³



Siguiendo el método general, a partir del ácido *o*-metoxifenilborónico se obtuvo **4c** como un sólido blanco. Los datos analíticos obtenidos concuerdan con los datos bibliográficos. Rendimiento: 78%.

¹H RMN: δ 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 4H), 1.09 (s, 6H).

m-Tolilboronato de neopentilo (**4d**) 224²³



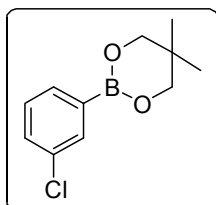
Siguiendo el método general, a partir del ácido *m*-tolilborónico se obtuvo **4d** como un sólido blanco. Los datos analíticos obtenidos concuerdan con los datos bibliográficos. Rendimiento: 85%.

¹H RMN: δ 7.72 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.82 (s,

²²⁴ Q. Liu, G. Li, J. He, J. Liu, P. Li, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3371.

4H), 2.40 (s, 3H), 1.07 (s, 6H).

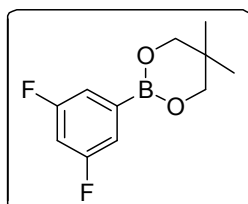
3-Clorofenilboronato de neopentilo (**4e**)²²⁵



Siguiendo el método general, a partir del ácido 3-clorofenilborónico se obtuvo **4e** como un sólido blanco. Los datos analíticos obtenidos concuerdan con los datos bibliográficos. Rendimiento: 87%.

¹H RMN: δ 7.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 8.0, 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 1.05 (s, 6H).

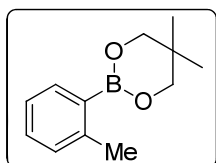
3,5-Difluorofenilboronato de neopentilo (**4f**)²²⁴



Siguiendo el método general, a partir del ácido 3,5-difluorofenilborónico se obtuvo **4f** como un sólido blanco. Los datos analíticos obtenidos concuerdan con los datos bibliográficos. Rendimiento: 81%.

¹H RMN: δ 7.30 (m, 2H), 6.86 (tt, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 1.05 (s, 6H).

o-Tolilboronato de neopentilo (**4g**)²²⁴



Siguiendo el método general, a partir del ácido *o*-tolilborónico se obtuvo **4g** como un sólido blanco. Los datos analíticos obtenidos concuerdan con los datos bibliográficos. Rendimiento: 90%.

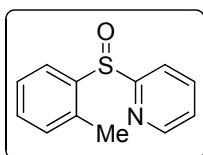
¹H RMN: δ 7.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 3H), 3.83 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 1.09 (s, 6H).

²²⁵ W. G. Kabalka, R. M. Akula, J. Zhang *Nucl. Med. Biol.* **2002**, 29, 841.

6.2.4. Procedimiento general para la reacción de funcionalización C-H catalizada por paladio

En un tubo sellado se introduce el correspondiente aril 2-piridil sulfóxido (0.25 mmol) junto con el correspondiente ácido ó ester borónico (0.5 mmol, 2 equiv.), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), *p*-benzoquinona (13.5 mg, 0.125 mmol, 0.5 equiv.) y AgOAc (125.2 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.) en alcohol *t*-amílico (2.5 mL) en atmósfera de aire. La mezcla se agita durante 20 h a 100 °C. Pasado este tiempo se deja alcanzar temperatura ambiente, se filtra sobre Celita® y la Celita® se lava tres veces con AcOEt. La disolución resultante se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna (el eluyente se especifica en cada caso) obbteniendose los correspondientes productos *orto* sustituidos.

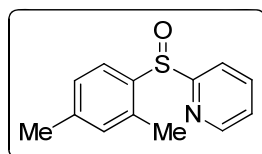
2-[(2-Metilfenil)sulfinil]piridina (**3a**)⁵¹



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de 2-(fenilsulfinil)piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3a** como un sólido blanco. Rendimiento: 74%.

p.f.: 110-112 °C. **¹H RMN:** δ 8.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.83-7.71 (m, 1H), 7.38-7.16 (m, 4H), 1.53 (s, 3H). **¹³C NMR:** δ 165.9, 149.1, 142.5, 138.7, 137.5, 131.6, 127.2, 124.5, 118.8, 19.1. **EMAR (ESI) *m/z*:** calculado para C₁₂H₁₂NOS (M+H)⁺: 218.0640; encontrado: 218.0629.

2-[(2,4-Dimetilfenil)sulfinil]piridina (**3b**)



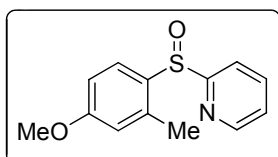
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(*p*-tolilsulfinil)piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3b** como un sólido blanco. Rendimiento: 62%.

p.f.: 56-58 °C. **¹H RMN:** δ 8.42 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.5, 149.6, 141.5, 139.7, 137.9, 137.4, 131.7, 127.7,

⁵¹ García-Rubia, A.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Gómez Arrayás, R.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.

124.9, 124.3, 119.0, 21.2, 19.2. **EMAR (ESI) *m/z***: 126 ($M^+ - 105$), 232 ($M^+ + H$) (100), 254 ($M^+ + Na$), 485 ($2M^+ + Na$); calculado para C₁₃H₁₃NOS ($M^+ + H$): 232.0571; encontrado: 232.0784.

2-[(4-Metoxi-2-metilfenil)sulfinil]piridina (**3c**)

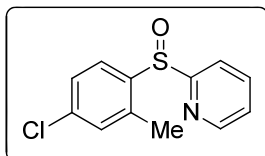


Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-[(4-metoxifenil)sulfinil]piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3c** como un sólido blanco. Rendimiento:

75%

p.f.: 85-87 °C. **¹H RMN**: δ 8.43 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.8, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.56 (s, 3H). **¹³C RMN**: δ 166.5, 161.8, 149.6, 139.8, 137.9, 134.2, 127.3, 124.3, 119.0, 116.2, 112.6, 55.3, 19.4. **EMAR (ESI) *m/z***: 122 ($M^+ - 126$) (100), 248 (M^+), 270 ($M^+ + Na$), 571 ($2M^+ + Na$); calculado para C₁₃H₁₃NO₂S (M^+): 248.0701; encontrado: 248.0742.

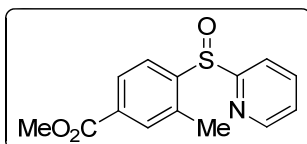
2-[(4-Cloro-2-metilfenil)sulfinil]piridina (**3d**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-[(4-clorofenil)sulfinil]piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3d** como un sólido blanco. Rendimiento: 45%.

p.f.: 76-78 °C. **¹H RMN**: δ 8.49 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.21 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H). **¹³C RMN**: δ 166.2, 149.7, 141.6, 139.3, 138.2, 137.1, 130.8, 127.2, 126.0, 124.6, 118.9, 19.3. **EMAR (ESI) *m/z***: 126 ($M^+ - 125$), 252 ($M^+ + H$) (100), 274 ($M^+ + Na$), 527 ($2M^+ + Na$); calculado para C₁₂H₁₀ClNOS ($M^+ + H$): 252.0172; encontrado: 252.0244.

3-Metil-4-[(2-piridil)sulfinil]benzoato de metilo (**3e**)

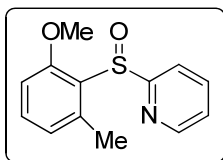


Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre el 4-[(2-piridil)sulfinil]benzoato de metilo y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por

cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3e** como un sólido blanco. Rendimiento: 39%.

p.f.: 118-120 °C. **¹H-RMN:** δ 8.49 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.90-7.60 (m, 4H), 7.22 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.65 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.2, 166.0, 149.6, 147.9, 138.2, 137.5, 132.3, 132.0, 127.8, 124.7, 124.3, 119.0, 52.3, 19.4. **EMAR (ESI) m/z :** 276 ($M^+ + H$) (100), 298 ($M^+ + Na$), 573 ($2M^+ + Na$); calculado para $C_{14}H_{13}NO_3S$ ($M^+ + H$): 276.0650; encontrado: 276.0699.

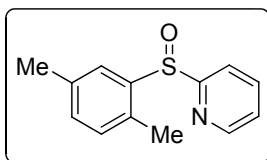
2-[(2-Metoxi-6-metilfenil)sulfinil]piridina (**3f**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-[(2-metoxifenil)sulfinil]piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3f** como un sólido blanco. Rendimiento: 16%.

p.f.: 108-110 °C. **¹H RMN:** δ 8.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 165.3, 159.0, 149.2, 142.2, 136.7, 133.4, 129.7, 123.8, 123.5, 121.1, 110.3, 55.8, 19.7. **EMAR (ESI) m/z :** 122 ($M^+ - 126$) (100), 248 ($M^+ + H$), 280 ($M^+ + Na$), 517 ($2M^+ + Na$); calculado para $C_{13}H_{13}NO_2S$ ($M^+ + H$): 248.0701; encontrado: 248.0744.

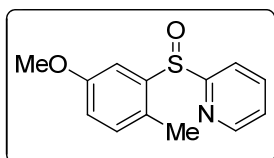
2-[(2-6-Dimetilfenil)sulfinil]piridina (**3g**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(*m*-tolilsulfinil)piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3g** como un sólido blanco. Rendimiento: 69%

p.f.: 72-74 °C. **¹H RMN:** δ 8.53 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.19-7.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.5, 149.6, 142.4, 138.0, 136.8, 134.4, 131.9, 130.9, 124.6, 124.4, 119.0, 20.9, 18.9. **EMAR (ESI) m/z :** 232 ($M^+ + H$) (100), 254 ($M^+ + Na$), 485 ($2M^+ + Na$); calculado para $C_{13}H_{13}NOS$ ($M^+ + H$): 232.0751; encontrado: 232.0620.

2-[(5-Metoxi-2-metilfenil)sulfinil]piridina (**3h**)

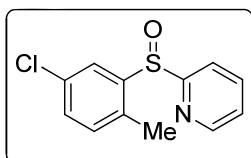


Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-[(3-metoxifenil)sulfinil]piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3h** como un sólido blanco. Rendimiento:

50%.

p.f.: 63-65 °C. **¹H RMN:** δ 8.44 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.4, 158.6, 149.6, 143.5, 138.0, 132.0, 129.2, 124.6, 118.9, 117.9, 108.2, 55.5, 18.4. **EMAR (ESI) *m/z*:** 248 (*M*⁺ + *H*) (100), 270 (*M*⁺ + *Na*), 517 (2*M*⁺ + *Na*); calculado para C₁₃H₁₃NO₂S (*M*⁺ + *H*): 248.0701; encontrado: 248.0741.

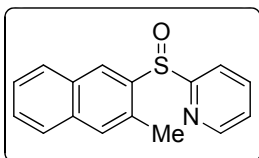
2-[(5-Cloro-2-metilfenil)sulfinil]piridina (**3i**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-[(3-clorofenil)sulfinil]piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3i** como un sólido amarillo. Rendimiento 52%

p.f.: 114-116 °C. **¹H RMN:** δ 8.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.0, 149.6, 144.8, 138.3, 135.7, 133.0, 132.3, 131.1, 124.8, 124.1, 118.9, 19.0. **EMAR (ESI) *m/z*:** 252 (*M*⁺ + *H*) (100); 274 (*M*⁺ + *Na*), 525 (2*M*⁺ + *Na*); calculado para C₁₂H₁₀ClNOS (*M*⁺ + *H*): 252.0143; encontrado: 252.0251.

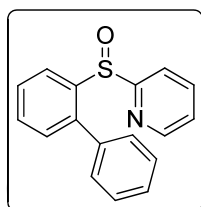
2-[(2-Metil)naftalen-1-ilsulfinil]piridina (**3j**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-[(naftalen-2-il)sulfinil]piridina y el ácido metilborónico proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **3j** como un sólido blanco. Rendimiento: 60%

p.f.: 172-174 °C. **¹H RMN:** δ 8.49 (dd, $J = 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 2.74 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.4, 149.5, 141.6, 138.2, 134.6, 133.2, 131.6, 129.4, 128.4, 127.8, 127.0, 126.1, 125.4, 124.6, 119.2, 19.6. **EMAR (EI) m/z :** 267 (M^+), 251 ($M^+ - 16$), 236 ($M^+ - 31$), 218 ($M^+ - 49$) (100); calculado para $C_{16}H_{13}NOS$ (M^+): 267.0718; encontrado: 267.0722.

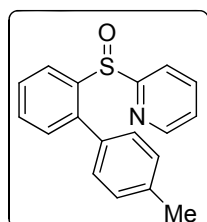
2-(Bifenil-2-ilsulfinil)piridina (5a)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(fenilsulfinil)piridina y el fenilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5a** como un sólido blanco. Rendimiento: 59%.

p.f.: 112-115 °C. **¹H RMN:** δ 8.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.52-7.36 (m, 6H), 7.30-7.22 (m, 1H). **¹³C RMN:** δ 165.7, 149.8, 143.1, 142.7, 138.2, 137.6, 131.2, 130.5, 130.4, 128.6, 128.1, 128.0, 126.4, 124.3, 120.1. **EMAR (EI) m/z :** 279 (M^+), 262 ($M^+ - 17$) (100). 230 ($M^+ - 49$), 186 ($M^+ - 93$); calculado para $C_{17}H_{13}NOS$ (M^+): 279.0718; encontrado: 279.0728.

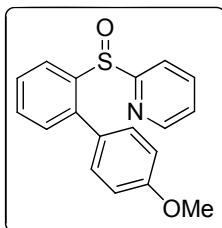
2-[(4'-Metil-bifenil-2-il)sulfinil]piridina (5b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(fenilsulfinil)piridina y el *p*-tolilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5b** como un sólido amarillo. Rendimiento: 72%

p.f: 74-76 °C. **¹H RMN:** δ 8.43 (d, $J = 4.6$, 1H), 7.79-7.67 (m, 3H), 7.47-7.07 (m, 8H), 2.32 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 165.7, 149.8, 143.0, 142.8, 138.2, 137.81, 137.6, 131.1, 130.9, 130.43, 128.7, 128.5, 128.0, 127.5, 126.4, 124.3, 120.3, 21.4. **EMAR (EI) m/z :** 293 (M^+), 276 ($M^+ - 17$) (100). 244 ($M^+ - 49$), 186 ($M^+ - 107$); calculado para $C_{18}H_{15}NOS$ (M^+): 293.0874; encontrado: 293.0876

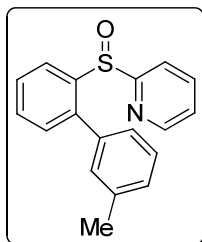
2-[(4'-Metoxibifenil-2-il)sulfinil]piridina (**5c**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(fenilsulfinil)piridina y el 4-metoxifenilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5c** como un sólido blanco. Rendimiento: 47%

p.f.: 162-165 °C. **¹H RMN:** δ 8.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.97-7.78 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 165.9, 159.6, 149.8, 143.1, 142.5, 137.7, 131.6, 131.2, 130.5, 128.3, 126.5, 124.3, 120.1, 113.6, 55.3. **EMAR (EI) *m/z*:** 309 (M⁺), 292 (M⁺ - 17) (100), 260 (M⁺ - 49), 186 (M⁺ - 124); calculado para C₁₈H₁₅NO₂S (M⁺): 309.3822, encontrado: 309.0830.

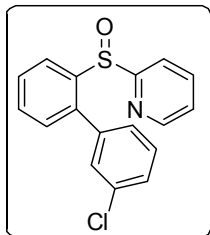
2-[(3'-Metil-2-il)sulfinil]piridina (**5d**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(fenilsulfinil)piridina y el *m*-tolilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5d** como un sólido amarillo. Rendimiento: 70%.

p.f.: 73-76 °C. **¹H RMN:** δ 8.50 (dt, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 3H), 7.55-7.17 (m, 8H), 2.40 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 165.7, 149.8, 143.0, 142.8, 138.2, 137.8, 137.5, 131.1, 130.9, 130.4, 128.7, 128.5, 128.0, 127.5, 126.4, 124.3, 120.2, 21.4. **EMAR (EI) *m/z*:** 293 (M⁺), 276 (M⁺ - 17) (100), 244 (M⁺ - 49), 186 (M⁺ - 107); calculado para C₁₈H₁₅NOS (M⁺): 293.0874; encontrado: 293.0865.

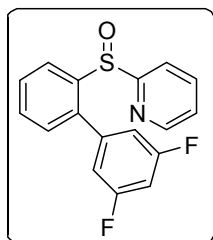
2-[(3'-Clorobifenil-2-il)sulfinil]piridina (**5e**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(fenilsulfinil)piridina y el 3-clorofenilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5e** como un aceite amarillo. Rendimiento: 40%.

¹H RMN: δ 8.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.98-7.79 (m, 3H), 7.64-7.22 (m, 8H). **¹³C RMN:** δ 165.7, 149.8, 143.2, 141.2, 139.9, 137.8, 134.0, 131.3, 130.4, 129.3, 129.1, 128.7, 128.2, 126.5, 124.9, 124.4, 119.9. **EMAR (EI) *m/z*:** 313 (*M*⁺), 296 (*M*⁺ - 17), 264 (*M*⁺ - 49), 186 (*M*⁺ - 127) (100); calculado para C₁₇H₁₂CINOS (*M*⁺): 313.0328; encontrado: 313.0319.

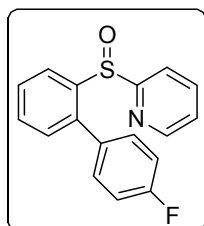
2-[(3',5'-Difluorobifenil-2-il)sulfinil]piridina (5f)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(fenilsulfinil)piridina y el 3,5-difluorofenilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5f** como un aceite amarillo. Rendimiento: 44%.²²⁶

¹H RMN: δ 8.49 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 7.3-7.46 (m, 2H), 7.39-7.19 (m, 4H), 6.86 (tt, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H). **EMAR (EI) *m/z*:** 315 (*M*⁺), 298 (*M*⁺ - 17) (100), 266 (*M*⁺ - 49), 186 (*M*⁺ - 129); calculado para C₁₇H₁₁F₂NOS (*M*⁺): 315.0529; encontrado: 315.0525.

2-[(4'-Fluorobifenil-2-il)sulfinil]piridina (5i)

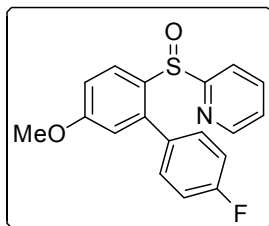


Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-(fenilsulfinil)piridina y el 4-fluorofenilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5i** como un sólido blanco. Rendimiento: 63%

p.f.: 107-109 °C. **¹H RMN:** δ 8.49 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H). **¹³C RMN:** δ 165.7, 149.8, 143.1, 141.7, 137.8, 132.3, 132.1, 131.3, 130.5, 128.8, 126.6, 124.4, 119.9, 115.3, 114.9. **EMAR (EI) *m/z*:** 297 (*M*⁺), 280 (*M*⁺ - 17) (100), 248 (*M*⁺ - 49), 186 (*M*⁺ - 111); calculado para C₁₇H₁₂FNOS (*M*⁺): 297.0624; encontrado: 297.0612.

²²⁶ El rendimiento obtenido después de la purificación por columna cromatografica corresponde a la mezcla del producto de partida y el final (1:2).

2-[(4'-Fluoro-5-metoxibifenil-2-il)sulfinil]piridina (**5j**)



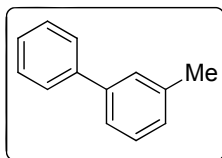
Siguiendo el procedimiento general, la reacción entre la 2-[(4-metoxifenil)sulfinil]piridina y el 4-fluorofenilboronato de neopentilo proporcionó tras purificación por cromatografía en columna (Hexano:AcOEt 2:1) el producto **5j** como un sólido amarillo. Rendimiento: 65%.

p.f: 141-144 °C. **¹H RMN:** δ 8.51 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.12 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 166.1, 161.3, 149.7, 144.0, 137.7, 132.2, 132.0, 129.1, 127.3, 124.5, 124.2, 119.8, 118.5, 115.4, 115.2, 114.9, 114.7, 55.5. **EMAR (ESI) *m/z*:** 202 (*M*⁺ - 125), 310 (*M*⁺ - 17), 328 (*M*⁺ + H) (100), 350 (*M*⁺ + Na), 677 (2*M*⁺ + Na); calculado para C₁₈H₁₄FNO₂S (*M*⁺ + H): 328.0763; encontrado: 328.0802.

6.2.5. Procedimiento general para la eliminación del grupo director 2-piridilsulfinilo.

Sobre una disolución del correspondiente aril 2-piridilsulfóxido (0.1 mmol) en THF seco (1 mL) a -98°C en atmósfera inerte, se adiciona lentamente una disolución 1.6 M de BuLi en hexano (0.125 mL, 0.2 mmol). La mezcla se agita a esa temperatura durante 45 min y posteriormente se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (5 mL). Se separan las fases formadas y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna proporcionando el correspondiente producto desulfinilato.

3-Metilbifenilo (**6d**)²²⁷



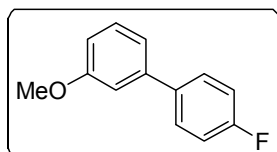
91%.

Siguiendo el procedimiento general, a partir de la 2-[(3'-metilbifenil-2-il)sulfinil]piridina **5d** y tras purificación por columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 3:1) se obtuvo **6d** (aceite incoloro). Los datos analíticos obtenidos concuerdan con los datos bibliográficos. Rendimiento:

²²⁷ M. Kuriyama, R. Shimazawa, R. Shirai, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9393.

¹H RMN: δ 7.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.21-7.11 (m, 3H), 2.35 (s, 3H).

4'-Fluoro-3-metoxi-1,1'-bifenilo (**6j**)²²⁸

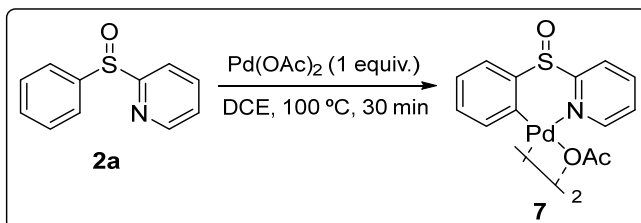


Siguiendo el procedimiento general, a partir de la 2-[(4'-fluoro-5-metoxibifenil-2-il)sulfinil]piridina **5j** y tras purificación por columna cromatográfica (Hexano:AcOEt 3:1) se obtuvo **6j** (aceite amarillo). Los datos analíticos obtenidos están en concordancia con los bibliográficos. Rendimiento: 63%.

¹H RMN: δ 7.58-7.53 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 4H), 7.05 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

6.3. ESTUDIOS MECANÍSTICOS

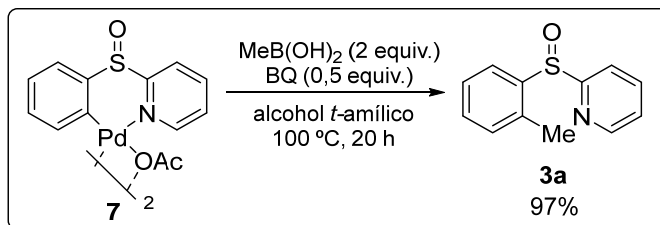
6.3.1. Procedimiento para la síntesis del paladaciclo



En un tubo sellado se añade el sulfóxido **2a** (406 mg, 2 mmol), Pd(OAc)₂ (448 mg, 2 mmol) en 1,2-dichloroetano (2 mL). La mezcla se calienta a 100 °C durante 30 min y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra sobre Celita®. La Celita® se lava con CH₂Cl₂ y el filtrado se concentra a presión reducida, proporcionando un residuo que se cristaliza en una mezcla CH₂Cl₂/hexano, proporcionando el paladaciclo **7** como un sólido amarillo. Rendimiento: 96%.

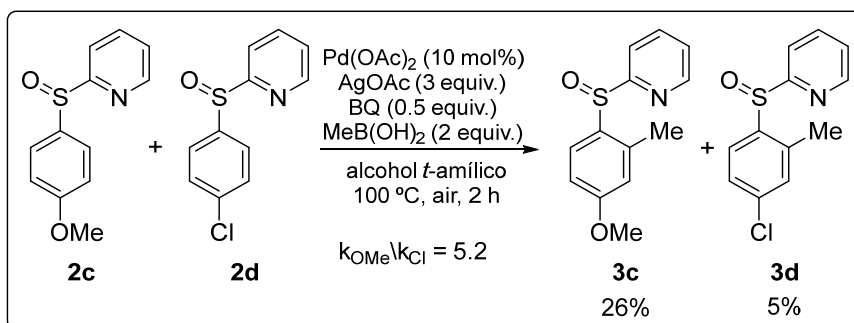
²²⁸ L. Ackermann, A. Althammer, *Org. Lett* **2006**, 8, 3457.

6.3.2. Reacción del paladaciclo (7) con el ácido metilborónico



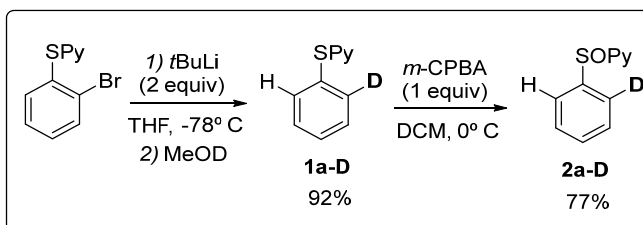
En un tubo sellado se añade el paladaciclo **7** (73,5 mg, 0.1 mmol) junto con ácido metilborónico (11.9 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) y BQ (5.4 mg, 0.1 mmol, 0.5 equiv.) en alcohol *t*-amílico (1mL). La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante 20 h y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtra sobre Celita® y se lava tres veces con AcOEt. El filtrado se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se analiza por ¹H RMN donde se observa una conversión del 97% al sulfóxido **3a**.

6.3.3. Estudio de competencia intermolecular



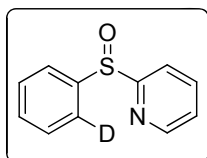
En un tubo sellado se adicionan los sulfóxidos **2c** (11.6 mg, 0.05 mmol) y **2d** (11.8 mg, 0.05 mmol) junto con el ácido metil borónico (12 mg, 0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (2.2 mg, 20 mol%), BQ (5.4 mg, 0.05 mmol) y AgOAc (50 mg, 0.3 mmol) en alcohol *t*-amílico (1 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 100 °C y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtra sobre Celita® y se lava tres veces con AcOEt. El filtrado se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se analiza por ¹H RMN observándose una mezcla de los productos donde se identifica **3c** y **3d** con una conversión del 26% y 5%, respectivamente ($k_{\text{OMe}}/k_{\text{Cl}} = 5.2$).

6.3.4. Efecto isotópico cinético intramolecular

a) Síntesis de 2-[(2-deuteriofenil)sulfinil]piridina ⁵¹

Sobre una disolución de 2-(2-bromotiofenol)piridina (115 mg, 0.41 mmol) en THF seco (2mL) en atmósfera inerte y enfriada a - 78 °C, se adiciona una disolución 1.6 M de *t*-BuLi en heptano (0.51 mL, 0.81 mmol). La mezcla se agita durante 1h a -78 °C y a continuación se añade MeOD (1mL) y se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente. La mezcla se diluye con D₂O (1 mL) y se extrae con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se lava con NaCl sat., se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna (Hexano:AcOEt 4:1), proporcionando el tioéter deuterado **1a-D** como un aceite incoloro (71 mg, rendimiento 92%).

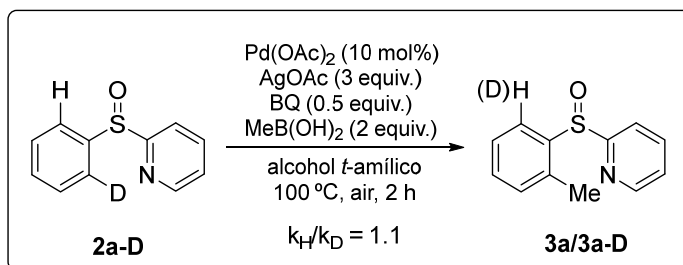
El tioéter **1a-D** se disuelve en CH₂Cl₂ y a 0 °C, se añade MCPBA (1 equiv.) y se agita durante 3 h. A continuación se añade NaHCO₃ sat. y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL). La fase organica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presion reducida. Por último, se purifica por cromatográfica en columna (Hexane:AcOEt 2:1) proporcionando el sulfóxido **2a-D** (rendimiento del 74%).



p.f.: 70-73 °C. **¹H RMN:** δ 8.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 3H), 7.29 (ddd, *J* = 7.4, 4.7, 0.9 Hz, 1H).

⁵¹ A. García-Rubia, M. A. Fernández-Ibáñez, R. Gómez Arrayás, J. C. Carreter, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 3567.

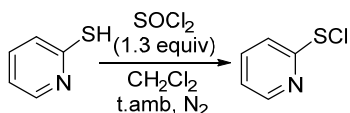
c) Estudio del efecto isotópico cinético intramolecular: reacción con ácido metilborónico.



En un tubo sellado se introduce el sulfóxido **2a-D** (20 mg, 0.09 mmol), el ácido metilborónico (10.8 mg, 0.18 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.009 mmol), BQ (4.8 mg, 0.045 mmol) y AgOAc (33.8 mg, 0.27 mmol) en alcohol *t*-amílico (1 mL). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C durante 2 h y a continuación se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se filtra sobre Celita®, se extrae tres veces con AcOEt y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se analiza por ¹H RMN detectándose una mezcla prácticamente equimolecular de **3a** y **3a-D** (k_H/k_D de 1.1).

6.4. SÍNTESIS DE LOS CLORUROS DE 2-TIOPIRIDINA Y 2-PIRIDILSULFONILO

a) Cloruro de 2-tiopiridina (8) ²²⁹



Sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (2.0 g, 17.9 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) bajo atmósfera de N₂, tras enfriar a 0 °C se añade cloruro de tionilo (1.9 mL, 23.3 mmol) vía jeringa. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se evapora el disolvente a presión reducida, proporciona un crudo de reacción amarillo correspondiente al cloruro de 2-tiopiridina. Debido a su labilidad este compuesto debe utilizarse rápidamente una vez preparado.

¹H RMN: δ 8.26 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H).

b) Cloruro de 2-piridilsulfonilo (9) ²³⁰



Se disuelve la 2-mercaptopiridina (2.0 g, 17.9 mmol) en H₂SO₄ concentrado (50 mL), la disolución se enfría a 0 °C y se adiciona muy lentamente NaClO²³¹ (disolución al 12%, 75 mL, 90 mmol) por medio de un embudo de adición. Una vez completada la adición (20 min) se deja reaccionando la mezcla a 0 °C durante 30 min. Pasado este tiempo y observado por TLC la desaparición del producto de partida, se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), la combinación de las fases orgánicas se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, proporcionando el cloruro de 2-piridilsulfonilo que se utiliza directamente sin purificación posterior.

¹H RMN: δ 8.91 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J* = 15.0, 3.2 Hz, 1H), 8.27 (dt, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 14.9 Hz, 1H).

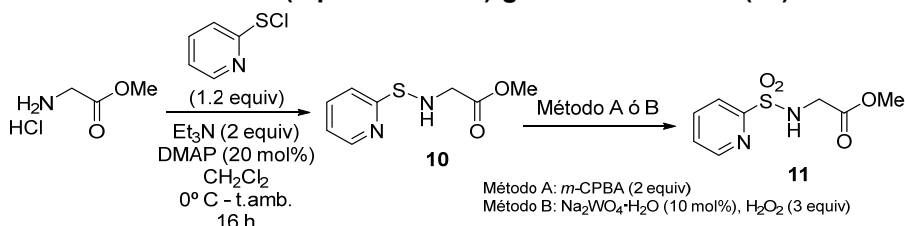
²²⁹ K. C. Pugh, L. Gera, J. M. Stewart, *Int. J. Peptide Protein Res.* **1993**, 42, 159.

²³⁰ a) S. Diltz, G. Aguirre, F. Ortega, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3559. B) J. Esquivias, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 629.

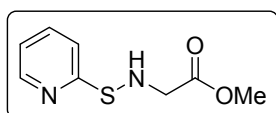
²³¹ La adición de NaClO debe realizarse muy lentamente para evitar la formación demasiado vigorosa de cloro gas.

6.5. SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDO PROTEGIDO CON EL GRUPO *N*-(2-PIRIDILSULFONILO)

6.5.1. Síntesis del *N*-(2-piridilsulfonil)-glicinato de metilo (**11**)



Sobre una disolución hidrocloreuro de glicinato de metilo (400 mg, 3.26 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añade a 0 °C Et₃N (0,87 mL, 6,53 mmol), DMAP (87,6 mg, 0,717mmol) y cloruro de 2-tiopiridina **8** (524 mg, 3.6 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Pasado este tiempo, se diluye la mezcla con agua y se extrae varias veces con CH₂Cl₂. La combinación de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida, proporciona la 2-piridilsulfenilamina **10** (rendimiento del 60%) que se utiliza sin purificar en el siguiente paso de reacción.



¹H RMN: δ 8.47 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.1, 4.5, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (td, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (s ancho, 1H).

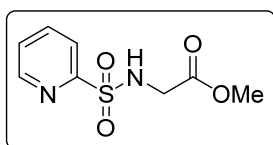
La oxidación de la sulfenilamina **10** se llevó a cabo siguiendo dos procedimientos distintos.

Método A:

Sobre una disolución de la 2-piridilsulfenilamina **10** (200 mg, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL) se añade ácido *m*-cloroperbenzoico (77% en peso, 451 mg, 2.0 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. A continuación se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica cromatografía en columna (hexano:AcOEt 3:1), proporciona el *N*-(2-piridilsulfonil)-glicinato de metilo (**11**) con un rendimiento del 86%.

Método B:

En un matraz redondo se pesa la 2-piridilsulfenilamina **9** (200 mg, 1 mmol) y se añade $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (33 mg, 0.1 mmol) y H_2O_2 (disolución al 40%, 229 μL , 3 mmol) y se deja agitando toda la noche a temperatura ambiente. A continuación se añade una disolución saturada de NaHCO_3 (3 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 (3x 5 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se concentra a presión reducida proporcionando el *N*-(2-piridilsulfonyl)-glicinato de metilo (**11**) con un rendimiento del 91%.

***N*-(2-Piridilsulfonyl)-glicinato de metilo (**11**)**

^1H RMN: δ 8.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 7.4, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 5.47 (s ancho, 1H), 4.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H). **^{13}C RMN:** δ 170.05, 150.83, 146.85, 140.12, 133.29, 125.56, 51.87, 45.47. **EMAR**

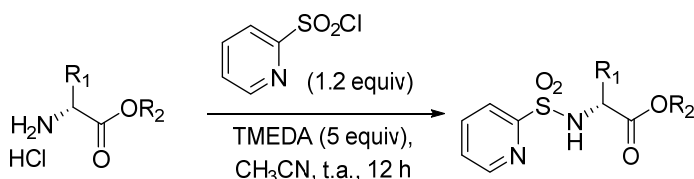
(ESI) m/z: calculado para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (M^+): 230,0361, encontrado: 230.0383.

6.5.1. Procedimiento general para la síntesis de los aminoácidos protegidos con el grupo *N*-(2-piridilsulfonyl)

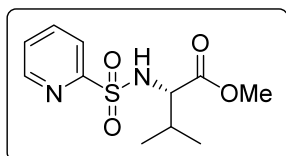
Para la síntesis de los aminoácidos protegidos con el grupo *N*-(2-piridilsulfonyl) se siguió un procedimiento similar al descrito en la bibliografía para otros derivados sulfonylados.²³² En un matraz redondo se pesa el correspondiente hidrocóloro de aminoéster (3.3 mmol, 1 equiv.) y se añade CH_3CN (20 mL), *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina (TMEDA, 2.9 mL, 20 mmol, 6 equiv.) y cloruro de 2-piridilsulfonyl **9** 230 (643 mg, 4 mmol, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 durante 18 h y posteriormente la reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt (10 mL) y se lava con una disolución acuosa 1M de HCl (2 x 10 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica, si es necesario, según se indica para cada sustrato.

²³² M. Pattarozzi, C. Zonta, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, R. De Zorzi, L. Ryaccio, P. Scrimin, G. Licini. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2365.

² a) S. Diltz, G. Aguirre, F. Ortega, P. J. Walsh, *Tetrahedron: Asymmetry*. **1997**, 8, 3559. b) J. Esquivias, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 629.



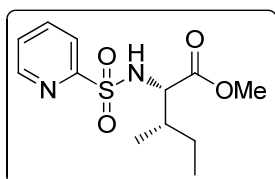
***N*-(2-Piridilsulfonil)-L-valinato de metilo (12a)**



Siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocloreto de del L-valinato de metilo hidrocloreto (749 mg, 3.3 mmol) se obtiene el producto **12a** puro como un sólido blanco. Rendimiento: 97%.

[α]_D = +17 (*c* = 1, CH₂Cl₂). **p.f.**: 108-109 °C. **¹H RMN**: δ 8.67 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 9.6 Hz, NH), 4.16 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C RMN**: δ 171.8, 157.9, 149.7, 137.9, 162.6, 121.7, 62.1, 52.2, 31.8, 18.9, 17.4. **EMAR (ESI) m/z**: 213 [*M*⁺ - 60], 273 (*M*⁺ + H), 295 (*M*⁺ + Na) (100), 567 (2*M*⁺ + Na); calculado para C₁₁H₁₇N₂O₄S (*M*⁺ + H): 273.0903, encontrado: 273.0914.

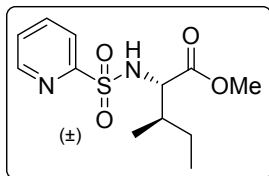
***N*-(2-Piridilsulfonil)-L-isoleucinato de metilo (12b)**



Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreto del L-isoleucinato de metilo (944 mg, 3.3 mmol) se obtiene el producto **12b** puro como un sólido blanco. Rendimiento: 84%.

[α]_D = +25 (*c* = 1, CH₂Cl₂). **p.f.**: 97-99 °C. **¹H RMN**: δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 9.7 Hz, NH), 4.18 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.47-1.29 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN**: δ 171.7, 157.8, 149.6, 137.9, 126.6, 121.7, 61.2, 52.1, 38.6, 24.6, 15.3, 11.2. **EMAR (ESI) m/z**: 227 (*M*⁺ - 60), 287 (*M*⁺ + H), 309 (*M*⁺ + Na) (100); 595 (2*M*⁺ + Na); Calculado para C₁₂H₁₉N₂O₄S (*M*⁺ + H): 287.1060, encontrado: 287.1060.

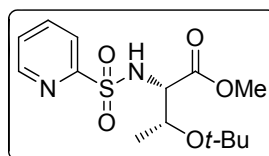
(±)-N-(2-Piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo (12c)



Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreto del (±)-*allo*-isoleucinato de metilo (944 mg, 3.3 mmol) y tras trituración (hexano:CH₂Cl₂) se obtiene el producto **12c** como un sólido blanco. Rendimiento: 98%.

p.f.: 111-113 °C. **¹H RMN:** δ 8.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 9.8 Hz, NH), 4.30 (dd, *J* = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.31-1.15 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **¹³C RMN** (75.4 MHz, CDCl₃): δ 172.0, 157.8, 149.6, 137.9, 126.5, 121.6, 121.6, 60.1, 52.1, 38.0, 25.8, 14.1, 11.4. **EMAR (FAB) *m/z*:** 287 (M⁺ + H); Calculado para C₁₂H₁₉N₂O₄S (M⁺ + H): 287.1066, encontrado: 287.1066.

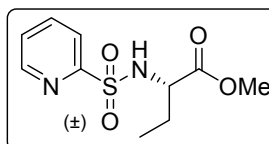
O-(*tert*-Butil)-N-(2-piridilsulfonil)-L-treoninato de metilo (12d)



Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreto el O-*tert*-butil-L-treoninato de metilo (1090 mg, 3.3 mmol) y tras trituración final con hexano:Et₂O se obtiene **12d** como un sólido blanco. Rendimiento: 93%.

[α]_D = -17 (c = 1, CH₂Cl₂). **p.f.:** 118-120 °C. **¹H RMN:** δ 8.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 7.2, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 10.2 Hz, NH), 4.21 (dd, *J* = 10.1, 2.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 6.1, 1.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H). **¹³C RMN:** δ 170.7, 158.2, 149.6, 137.8, 126.4, 121.4, 74.1, 67.9, 62.5, 52.1, 28.2, 20.7. **EMAR (ESI) *m/z*:** 215 (M⁺ - 60), 275 (M⁺ - 55) (100), 331 (M⁺ + H); 353 (M⁺ + Na); 683 (2M⁺ + Na); Calculado para C₁₄H₂₃N₂O₅S (M⁺ + H): 331.1312, encontrado: 331.1308.

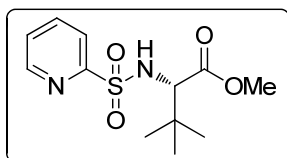
(±)-N-(2-Piridilsulfonil)-Homoalalinato de metilo (12e)



Siguiendo el procedimiento general, a partir del (±)-Homoalalinato de metilo hidrocloreto (852 mg, 3.3 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica (hexano: AcOEt 1:1) se obtiene **12e** como un sólido blanco. Rendimiento: 84%.

p.f.: 81-83 °C. **¹H RMN:** δ 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 8.6 Hz, NH), 4.27 (ddd, J = 8.7, 7.0, 5.3 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.98-1.59 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 172.1, 157.9, 149.7, 137.9, 126.6, 121.7, 57.8, 52.4, 27.0, 9.3. **EMAR (ESI) m/z :** 199 (M^+ - 60), 259 (M^+ + H), 281 (M^+ + Na) (100); Calculado para C₁₀H₁₅N₂O₄S (M^+ + H): 259.0747, encontrado: 259.0759.

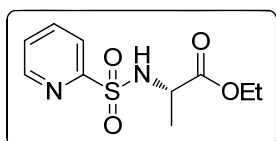
***N*-(2-Piridilsulfoni)-L-*terc*-leucinato de metilo (12f)**



Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreuro del L-*terc*-leucinato de metilo (945 mg, 3.3 mmol) se obtiene el producto **12f** puro como un sólido blanco. Rendimiento: 89%.

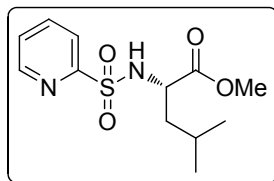
[α]_D = +26 (c = 1, CH₂Cl₂). **p.f.:** 121-123 °C. **¹H RMN:** δ 8.63 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 10.1 Hz, NH), 3.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). **¹³C RMN:** δ 171.3, 157.8, 149.6, 137.9, 126.6, 121.9, 65.2, 51.8, 34.8, 26.3. **EMAR (ESI) m/z :** 227 (M^+ - 60), 287 (M^+ + H), 309 (M^+ + Na) (100), 595 (2 M^+ + Na); Calculado para C₁₂H₁₉N₂O₄S (M^+ + H): 287.1060, encontrado: 287.1061.

***N*-(2-Piridilsulfoni)-L-alaninato de etilo (12g)**



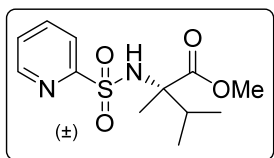
Siguiendo el procedimiento general, a partir del L-alaninato de etilo hidrocloreuro (944 mg, 3.3 mmol) se obtiene el producto **12g** puro como un sólido blanco. Rendimiento: 98%.

[α]_D = +5 (c = 1, CH₂Cl₂). **p.f.:** 118-121 °C. **¹H RMN:** δ 8.65 (ddt, J = 4.6, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8, 1H), 7.89 (dt, J = 7.7, 1.7, 1H), 7.47 (ddd, J = 7.3, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 8.1 Hz, NH), 4.35 (quint, J = 4.3 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 172.2, 158.0, 149.8, 137.9, 126.7, 121.7, 61.7, 52.5, 20.3, 14.0. **EMAR (ESI) m/z :** 259 (M^+ + H) (100), 517 (2 M^+ + H); Calculado para C₁₀H₁₅N₂O₄S (M^+ + H): 259.0753, encontrado: 259.0759.

N-(2-Piridilsulfonil)-L-leucinato de metilo (12h)

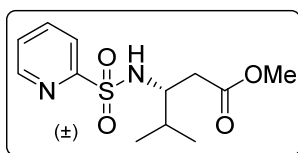
Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreto del L-leucinato de metilo (945 mg, 3.3 mmol) y tras purificación por recristalización (hexano:CH₂Cl₂) se obtiene **12h** como un sólido blanco. Rendimiento: 60%.

[α]_D = 0 (c = 1, CH₂Cl₂). p.f.: 81-83 °C. ¹H RMN: δ 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 5.40 (s ancho, NH), 4.29 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.82 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.94-0.90 (m, 6H). ¹³C RMN: δ 170.7, 158.2, 149.6, 137.9, 126.5, 121.5, 74.1, 67.9, 62.5, 52.1, 28.2, 20.6. EMAR (ESI) *m/z*: 227 (M⁺ - 60), 287 (M⁺ + H), 309 (M⁺ + Na) (100); 595 (2M⁺ + Na); Calculado para C₁₂H₁₉N₂O₄S (M⁺ + H): 287.1060, encontrado: 287.1051.

2-Metil-N-(2-piridilsulfonil)-(±)-valinato de metilo (12i)

Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreto del (±)-2-metil-valinato de metilo (945 mg, 3.3 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica (hexano: AcOEt 1:1) se obtiene **12i** como un sólido amarillo. Rendimiento: 57%.

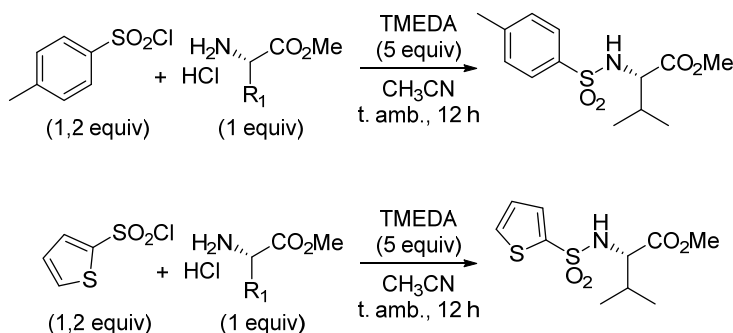
p.f.: 125-128 °C. ¹H RMN: δ 8.62 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 5.49 (s ancho, NH), 3.61 (s, 3H), 2.02 (sept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ¹³C RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 159.0, 149.8, 137.9, 126.4, 121.6, 65.8, 52.4, 37.1, 17.3, 16.9, 16.8. EMAR (ESI) *m/z*: 287 (M⁺ + H) (100), 573 (2M⁺ + H); Calculado para C₁₂H₁₉N₂O₄S (M⁺ + H): 287.1066, encontrado: 287.1061.

(±)-N-(2-Piridilsulfonil)-β-leucinato de metilo (12j)

Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreto del (±)-β-leucinato de metilo (945 mg, 3.3 mmol) y tras purificación por columna cromatográfica (hexano: AcOEt 1:1) se obtiene **12j** como un sólido blanco. Rendimiento: 77%.

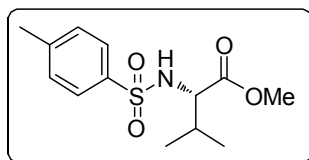
p.f.: 67-69 °C. **¹H RMN:** δ 8.66 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 5.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.48 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.81 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.8, 158.4, 149.9, 137.9, 126.5, 121.9, 56.7, 51.7, 36.5, 31.9, 18.9, 18.4. **EMAR (FAB) m/z :** 287 (M^+ + H) (100); Calculado para C₁₂H₁₉N₂O₄S (M^+ + H): 287.1066, encontrado: 287.1069.

6.5.2. Procedimiento general para la síntesis de otras sulfonamidas derivadas de L-valina



En un matraz redondo se pesa el hidrocloreuro del L-valinato de metilo (300 mg, 1.8 mmol) y se añade CH₃CN (6.5 mL) y el correspondiente cloruro de sulfonilo (2.16 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂ durante 18 h y posteriormente la reacción se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt y se lava dos veces con una disolución acuosa de HCl 1M. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por recristalización.

N-(Tosil)-L-valinato de metilo (12k)



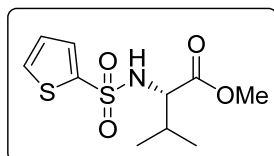
blanco. Rendimiento: 96%.

Siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocloreuro del L-valinato de metilo (300 mg, 1.8 mmol) en presencia del cloruro de tosilo (410 mg, 2.1 mmol), tras purificación por recristalización, (hexano:Et₂O) se obtiene **12k** como un sólido

[α]_D = -2 (c = 1, CH₃OH). **p.f.:** 68-71 °C. **¹H RMN** (CD₃OD) δ 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (s ancho, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.95

(m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CD_3OD): δ 171.6, 143.2, 137.6, 129.0, 126.8, 61.6, 50.7, 31.0, 19.9, 17.9, 17.0. **EMAR (ESI)** m/z 286 ($\text{M}^+ + \text{H}$) (100); Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{S}$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 287.1113, encontrado: 286.1118.

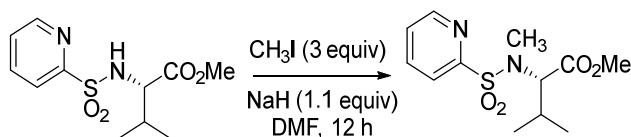
***N*-(2-tiofenilsulfonil)-L-valinato de metilo (12I)**



Siguiendo el procedimiento general, a partir del hidrocloreto de del L-valinato de metilo (300 mg, 1.8 mmol) y en presencia del cloruro de 2-sulfoniltiofeno (393 mg, 2.1 mmol), tras purificación por recristalización (hexano: Et_2O), se obtiene **12I** como un sólido blanco. Rendimiento: 90%.

$[\alpha]_D^{25} = +14$ ($c = 1$, CH_3OH). p.f.: 112-114 °C. ^1H RMN (CD_3OD) δ 7.54 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 7.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.80 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (CD_3OD): δ 171.6, 140.6, 132.46, 132.2, 127.3, 61.3, 52.3, 31.6, 18.9, 17.4. **EMAR (ESI)** m/z 278 ($\text{M}^+ + \text{H}$) (100); Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 278.0476, encontrado: 278.0514.

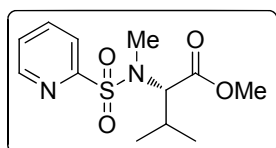
6.5.3. Procedimiento de síntesis del *N*-metil-*N*-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo (12m)



El compuesto **12m** se preparó siguiendo un procedimiento similar al descrito en la literatura para la *N*-metilación.²³³ Sobre una disolución de *N*-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo **12a** (50 mg, 0.18 mmol, 1 equiv.) en DMF (0.7 mL), se añade MeI (34 μL , 0.55 mmol, 3.0 equiv.) y NaH (60% en aceite mineral, 5 mg, 0.2 mmol, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se diluye la mezcla con CH_2Cl_2 (2 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. Tras purificación por columna cromatográfica (hexano: AcOEt 6:1) se obtiene el *N*-

²³³ T. M. Krülle, J. C. H. M. Wijkman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7021.

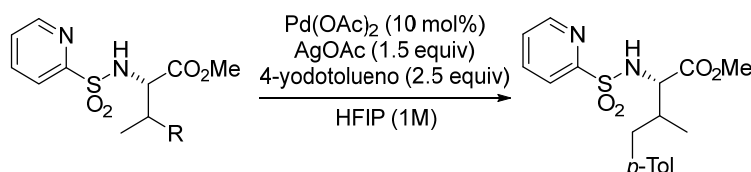
metil-*N*-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo **12m** como un aceite amarillo. Rendimiento: 82%.



$[\alpha]_D^{25} = -18$ ($c = 1$, CH₂Cl₂). ¹H RMN: δ 8.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.3$, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ¹³C RMN: δ 170.5, 157.5, 149.7, 137.6, 126.4, 122.4, 65.2, 51.4, 31.1, 27.7, 19.2, 19.1. EMAR (ESI) m/z : 287 ($M^+ + H$) (100); Calculado para C₁₂H₁₉N₂O₄S ($M^+ + H$): 287.1066, encontrado: 287.1064.

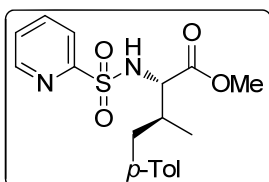
6.6. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA REACCIÓN DE γ -ARILACIÓN CATALIZADA POR PALADIO DE LOS DERIVADOS DE *N*-(2-PIRIDILSULFONIL) AMINOÉSTER

6.6.1. Productos de monoarilación



En un tubo sellado, previamente secado en el horno, se pesa el correspondiente *N*-(2-piridilsulfonil) aminoéster (0.25 mmol, 1 equiv.), Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), AgOAc (62 mg, 0.375 mmol, 1.5 equiv.), el correspondiente yoduro de arilo (0.625 mmol, 2.5 equiv.) y 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (0.25 mL). Tras cerrar el tubo, éste se introduce en un baño de silicona caliente a la temperatura y tiempo que se indica en cada caso. Posteriormente, la reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se filtra sobre Celita® y ésta se lava con CH₂Cl₂, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna proporcionando el correspondiente producto γ -arilado. El eluyente cromatográfico y el rendimiento se indican para cada caso.

(3S)-4-(4-Metilfenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo (**13a**)

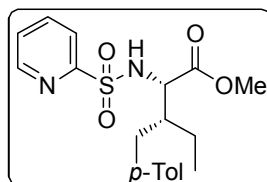


El producto **13a** se sintetiza a partir del *N*-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo **12a** (68 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol)

siguiendo el procedimiento general calentando a 140 °C durante 4 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 5:1) proporcionando **13a** como un aceite amarillo. Rendimiento: 70%.

$[\alpha]_D^{25} = +69$ ($c = 1$, CHCl_3). $^1\text{H RMN}$: δ 8.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.98-7.77 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.09-6.96 (m, 4H), 5.56 (d, $J = 9.4$ Hz, NH), 4.23 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.34-2.20 (m, 5H), 0.92 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 171.6, 157.9, 149.8, 138.1, 136.3, 135.8, 129.1, 126.8, 122.0, 61.3, 52.4, 39.1, 38.0, 21.1, 16.0. **EMAR** (FAB) m/z : 363 ($M^+ + H$) (100); Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($M^+ + H$): 363.1379; encontrado: 363.1381.

4'-(4-Metilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-L-isoileucinato de metilo (**13b**)

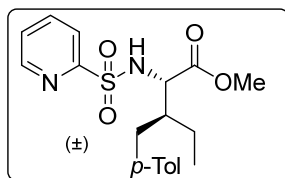


El producto **13b** se sintetiza a partir del *N*-(2-piridilsulfonil)-L-isoileucinato de metilo **12b** (72 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 4 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 2:1),

proporcionando **13b** como un aceite amarillo. Rendimiento: 25%.

$^1\text{H RMN}$: δ 8.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J = 7.3, 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 5.40 (d, $J = 9.8$ Hz, NH), 4.34 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.43-1.21 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 171.9, 157.8, 149.7, 137.9, 136.6, 135.6, 129.1, 129.0, 126.6, 121.7, 58.4, 52.2, 45.8, 35.8, 21.9, 21.0, 11.5. **EMAR** (FAB) m/z : 377 ($M^+ + H$) (100); Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ ($M^+ + H$): 377.1535; encontrado: 377.1537.

(±)-4'-(4-Metilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoileucinato de metilo (**13c**)

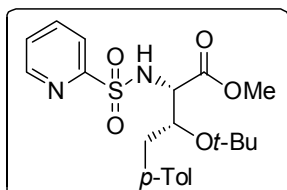


El producto **13c** se sintetiza a partir del (±)-*N*-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoileucinato de metilo **12c** (72 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 4 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 2:1)

proporcionando **13c** como aceite amarillo. Rendimiento: 72%.

p.f.: 113-116 °C. **¹H RMN:** δ 8.62 (dt J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, J = 7.7, 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 9.4 Hz, NH), 4.43 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.9, 157.7, 149.7, 137.9, 136.2, 135.6, 129.1, 129.0, 126.6, 121.8, 58.2, 52.3, 45.4, 35.4, 22.9, 20.9, 11.5. **EMAR (FAB) m/z :** 377 (M^+ + H) (100); Calculado para C₁₉H₂₅N₂O₄S (M^+ + H): 377.1535; encontrado: 377.1539.

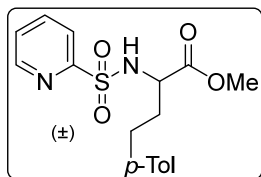
O-(*terc*-Butil)-4-(4-metilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-L-treoninato de metilo (13d)



El producto **13d** se sintetiza a partir del O-(*terc*-butil)-N-(2-piridilsulfonil)-L-treoninato de metilo **12d** (83 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 120 °C durante 4 h (con una concentración 0.2 M en HFIP). El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 2:1) proporcionando **13d** como un aceite amarillo. Rendimiento: 70%

[α]_D = +21 (c = 1, CH₂Cl₂). **¹H RMN:** δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.3, 1H), 7.45 (ddd, J = 7.5, 4.6, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 10.4 Hz, NH), 4.23 (d, J = 10.5, 1H), 4.07 (ddd, J = 10.0, 3.9, 1.4, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 13.8, 10.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.8, 10.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.2, 158.1, 149.7, 137.8, 136.1, 134.2, 129.5, 129.4, 126.5, 121.6, 74.9, 74.1, 58.4, 52.1, 39.6, 28.2, 21.1. **EMAR (FAB) m/z :** 365 (M^+ - 55), 421 (M^+ + H); Calculado para C₂₁H₂₉N₂O₅S (M^+ + H): 421.1797; encontrado: 421.1789.

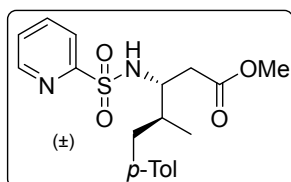
(\pm)-4-(4-Metilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-Homoalaninato de metilo (13e)



El producto **13e** se sintetiza a partir del (\pm)-N-(2-piridilsulfonil)-Homoalaninato de metilo **12e** (65 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general con 20 mol% de Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.05 mmol) y 3 equiv. de AgOAc (136 mg, 0.625 mmol), calentando a 150 °C durante 16 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 1:1) proporcionando **13e** como un sólido blanco. Rendimiento: 44%

p.f.: 113-115 °C. **¹H RMN:** δ 8.56 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.45 (d, *J* = 8.8 Hz, NH), 4.28 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.80 (m, 2H). **¹³C RMN:** δ 172.1, 157.9, 149.8, 138.0, 137.3, 135.6, 129.1, 128.3, 126.7, 121.7, 56.4, 52.4, 35.3, 30.7, 20.9. **EMAR** (FAB) *m/z*: 349 (*M*⁺ + *H*) (100); Calculado para C₁₇H₂₁N₂O₄S (*M*⁺ + *H*): 349.1222; encontrado: 349.1229.

(±)-(4*S*)-5-(4-metilfenil)-*N*-(2-piridilsulfonil)-β-leucinato de metilo (**13j**)

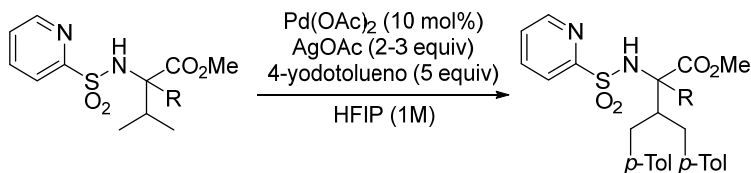


El producto **13j** se sintetiza a partir del (±)-*N*-(2-piridilsulfonil)-β-leucinato de metilo **12j** (72 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 6 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 2:1)

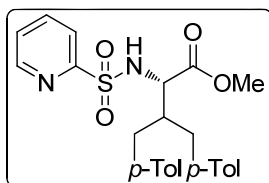
proporcionando **13j** como un aceite incoloro. Rendimiento: 43%.

¹H RMN: δ 8.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.63 (d, *J* = 8.9 Hz, NH), 3.68 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.90 (dd, *J* = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 16.0, 5.1 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 16.1, 5.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 0.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.8, 168.2, 149.9, 137.9, 136.9, 135.4, 129.0, 128.9, 126.5, 122.0, 55.7, 51.7, 39.2, 38.8, 35.9, 20.9, 15.2. **EMAR** (FAB) *m/z*: 377 (*M*⁺ + *H*) (100); Calculado para C₁₉H₂₅N₂O₄S (*M*⁺ + *H*): 377.1535; encontrado: 377.1541.

6.6.2. Productos diariliados



4,4'-[bis-(4-Metilfenil)]-*N*-(2-piridilsulfonil)-*L*-valinato de metilo (**14a**)

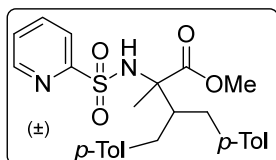


El producto **14a** se sintetiza a partir del *N*-(2-piridilsulfonil)-*L*-valinato de metilo **12a** (68 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (273 mg, 1.25 mmol) siguiendo

el procedimiento general, empleándose 3 equiv. de AgOAc (125 mg, 0.75 mmol) y calentando a 150 °C durante 4 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 5:1) proporcionando **14a** como un sólido blanco. Rendimiento: 92%.

[α]_D = + 80 (c = 0.5, CH₂Cl₂). p.f.: 142-145 °C. ¹H RMN: δ 8.60 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.96-7.76 (m, 2H), 7.43 (dt, *J* = 6.7, 3.6, 1H), 7.10-7.00 (m, 6H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 9.3 Hz, NH), 4.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.64-2.47 (m, 4H), 2.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H). ¹³C RMN: δ 171.7, 157.8, 149.9, 137.8, 136.4, 135.9, 135.8, 158.7, 129.2, 129.1, 129.0, 126.6, 121.9, 58.2, 52.3, 45.9, 36.2, 35.1, 21.1, 21.0. EMAR (FAB) *m/z*: 452 (M⁺ + H) (100); Calculado para C₂₅H₂₉N₂O₄S (M⁺ + H): 453.1848; encontrado: 453.1840. ee (HPLC, Heptano:*i*-PrOH 90:10, 0.7 mL/min) : 99% ee.

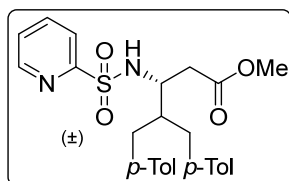
(±)-4,4'-[bis-(4-Metilfenil)]-2-metil-N-(2-piridilsulfonil)-isoleucinato de metilo (14i)



El producto **14i** se sintetiza a partir del 2-metil (±)-N-(2-piridilsulfonil)-isoleucinato de metilo **12i** (72 mg, 0.25 mmol) y 3 equiv. de 4-yodotolueno (175 mg, 0.75 mmol), siguiendo el procedimiento general con 2 equiv. de AgOAc (83 mg, 0.50 mmol) y calentando a 150 °C durante 8 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 2:1) proporcionando **14i** como un aceite incoloro. Rendimiento: 60%

¹H RMN: δ 8.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.2, 4.5, 1.1 Hz, 1H), 7.09-6.78 (m, 8H), 5.6 (s ancho, NH), 3.27 (s, 3H), 2.95-2.68 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.49 (s, 3H). ¹³C RMN: δ 174.5, 160.4, 151.2, 139.4, 138.3, 137.0, 136.9, 130.5, 130.4, 127.7, 123.1, 67.1, 53.7, 52.4, 36.7, 36.5, 22.3, 19.6. EMAR (ESI) *m/z*: 467 (M⁺ + H) (100); 933 (2M⁺ + H); Calculado para C₂₆H₃₁N₂O₄S (M⁺ + H): 467.2005, encontrado: 467.2012.

(±)-5,5'-[bis-(4-Metilfenil)]-N-(2-piridilsulfonil)-β-leucinato de metilo (14j)

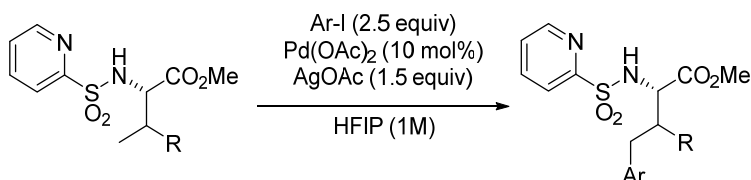


EL producto **14j** se sintetiza a partir del (±)-N-(2-piridilsulfonil)-β-leucinato de metilo **12j** (72 mg, 0.25 mmol) y 5 equiv. de 4-yodotolueno (273 mg, 1.25 mmol), siguiendo el procedimiento general con 3

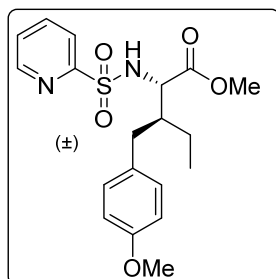
equiv. de AgOAc (125 mg, 0.50 mmol) y calentando a 150 °C durante 6 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 2:1) proporcionando **14j** como un sólido blanco. Rendimiento: 64%.

p.f.: 92-94 °C. **¹H RMN:** δ 8.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.45 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.9, 2 Hz, 4H), 6.94 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 4H), 5.47 (d, *J* = 8.4 Hz, NH), 3.79 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.69 (dd, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.59-2.37 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.2, 157.6, 149.9, 137.7, 136.7, 136.4, 135.4, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 126.4, 122.2, 52.8, 51.6, 46.2, 36.6, 35.6, 35.3, 20.9, 20.9. **EMAR (FAB) *m/z*:** 467 (*M*⁺ + *H*) (100); Calculado para C₂₆H₃₁N₂O₄S (*M*⁺ + *H*): 467.2005; encontrado: 467.2000.

6.6.3. Reacción de γ -arilación con distintos yodoarenos



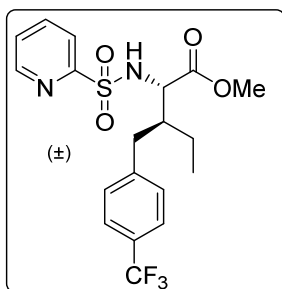
(±)-4'-(4-Metoxifenil)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo (**15c**)



El producto **15c** se sintetiza a partir del (±)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo **12c** (72 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) y 4-yodoanisol (146 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 4 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 3:1) proporcionando **15c** como un sólido blanco. Rendimiento: 75%.

p.f.: 113-117 °C. **¹H RMN:** δ 8.62 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.7, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.46 (d, *J* = 9.4 Hz, NH), 4.41 (dd, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.15-1.96 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.9, 158.0, 157.7, 149.7, 137.9, 131.3, 130.1, 126.6, 121.8, 113.7, 58.1, 55.2, 52.3, 45.6, 34.9, 22.9, 11.5. **EMAR (FAB) *m/z*:** 392 (*M*⁺ + *H*) (100); Calculado para C₁₉H₂₅N₂O₅S (*M*⁺ + *H*): 392.1539; encontrado: 392.1543.

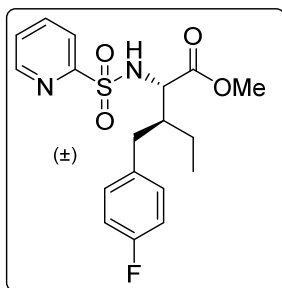
4'-(3-Trifluorometilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-(\pm)-*allo*-isoleucinato de metilo (16c**)**



El producto **16c** se sintetiza a partir del (\pm)-*N*-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo **12c** (72 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) y 4-yodo-trifluorometilbenceno (92 μ L, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 4 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 3:1) proporcionando **16c** como un sólido blanco. Rendimiento: 72%.

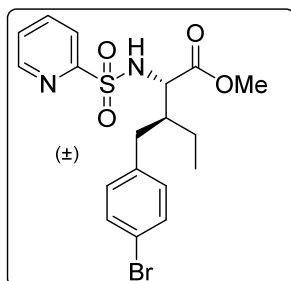
p.f.: 128-131 °C. **¹H RMN:** δ 8.61 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.45 (d, J = 9.1 Hz, NH), 4.38 (dd, J = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.63 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.7, 157.6, 149.7, 143.7, 137.9, 129.5, 126.7, 125.2, 121.8, 58.0, 52.4, 45.3, 35.7, 22.8, 11.4. **EMAR (FAB) m/z :** 431 (M^+ + H) (100); Calculado para C₁₉H₂₂F₃N₂O₄S (M^+ + H):431.1252; encontrado: 431.1251.

(\pm)-4'-(4-Fluorofenil)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo (17c**)**



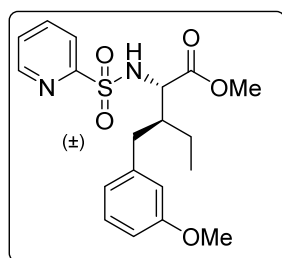
El producto **17c** se sintetiza a partir del (\pm)-*N*-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo **12c** (72 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) y 4-fluoro-yodobenceno (72 μ L, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 6 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 3:1) proporcionando **17c** como un aceite amarillo. Rendimiento: 71%.

¹H RMN: δ 8.62 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.98-7.80 (m, 2H), 7.46 (ddd, J = 6.9, 4.7, 1.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 9.2 Hz, NH), 4.40 (dd, J = 9.3, 3.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.52 (dd, J = 7.3, 5.1 Hz, 2H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.8, 163.0 (d, $J_{F,C}$ = 244 Hz), 157.7, 149.7, 137.9, 135.0 (d, $J_{F,C}$ = 3.2 Hz), 130.5 (d, $J_{F,C}$ = 7.8 Hz), 126.7, 121.8, 115.2 (d, $J_{F,C}$ = 21.1 Hz), 58.0, 52.3, 45.6, 35.0, 22.8, 11.4. **EMAR (FAB) m/z :** 381 (M^+ + H) (100); Calculado para C₁₈H₂₂FN₂O₄S (M^+ + H):381.1284; encontrado: 381.1293.

(±)-4'-(4-Bromofenil)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo (18c)

El producto **18c** se sintetiza a partir del (±)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo **12c** (72 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) y 4-bromo-yodobenceno (177 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 4 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 3:1) proporcionando **18c** como un sólido blanco. Rendimiento: 71%.

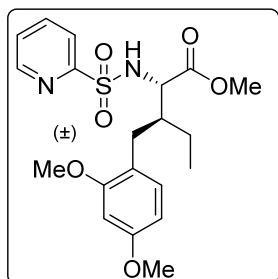
p.f.: 137-139 °C. **¹H RMN:** δ 8.61 (dd, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.00-7.79 (m, 2H), 7.46 (ddd, $J = 6.5, 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.49 (d, $J = 9.3$ Hz, NH), 4.36 (dd, $J = 9.2, 3.5$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 7.3, 4.6$ Hz, 2H), 2.14-1.97 (s ancho, 1H), 1.63-1.43 (m, 1H), 1.38-1.09 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.7, 157.6, 149.7, 138.5, 137.9, 131.4, 130.9, 126.7, 121.9, 120.0, 58.0, 52.4, 45.4, 35.3, 22.8, 11.5. **EMAR (FAB) m/z :** 441 ($M^+ + H$) (100); Calculado para $C_{18}H_{22}BrN_2O_4S$ ($M^+ + H$): 441.0484; encontrado: 441.0487.

(±)-4'-(3-Metoxifenil)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo (19c)

El producto **19c** se sintetiza a partir del (±)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo **12c** (72 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) y 3-yodoanisol (74 μL, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 8 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 3:1) proporcionando **19c** como un sólido blanco. Rendimiento: 71%.

p.f.: 112-115 °C. **¹H RMN:** δ 8.62 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J = 7.2$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.2, 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.77-6.59 (m, 3H), 5.36 (d, $J = 9.3$ Hz, NH), 4.42 (dd, $J = 9.3, 3.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 2.20-2.01 (s ancho, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.9, 159.6, 157.7, 149.7, 141.0, 137.9, 129.3, 126.6, 121.8, 121.6, 114.9, 111.5, 58.2, 55.2, 52.3, 45.3, 36.9, 22.9, 11.5. **EMAR (FAB) m/z :** 393 ($M^+ + H$) (100); Calculado para $C_{19}H_{25}N_2O_5S$ ($M^+ + H$): 393.1484; encontrado: 393.1482.

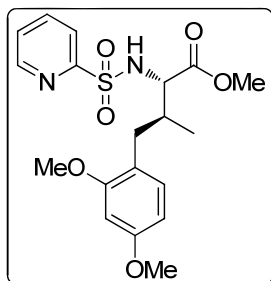
(±)-4'-(2,4-Dimetoxifenil)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo (20c)



El producto **20c** se sintetiza a partir del (±)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo **12c** (72 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) y 2,4-dimetoxi-yodobenceno (72 μ L, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 8 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (tolueno/AcOEt 3:1) proporcionando **20c** como un sólido blanco. Rendimiento: 72%.

p.f.: 123-126 °C. **¹H RMN:** δ 8.55 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.39-6.14 (m, 2H), 5.78 (d, J = 9.6 Hz, NH), 4.28 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 13.9, 6.7 Hz, 1H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.55-1.23 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.8, 159.5, 158.1, 149.7, 137.8, 131.5, 126.4, 121.5, 119.5, 104.3, 98.3, 57.8, 55.3, 55.2, 51.9, 44.3, 29.4, 24.5, 11.7. **EMAR (FAB) m/z :** 423 (M^+ + H) (100); Calculado para C₂₀H₂₇N₂O₆S (M^+ + H): 423.1590; encontrado: 423.1581.

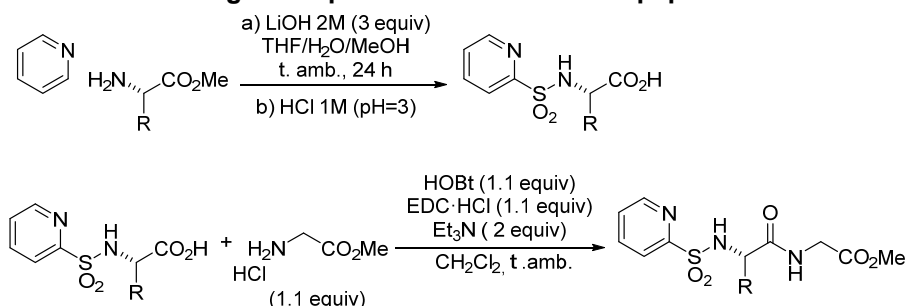
(3S)-4-(2,4-Dimetoxifenil)-N-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo (20a)



El producto **20a** se sintetiza a partir del N-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo **12a** (68 mg, 0.25 mmol) y 2,4-dimetoxi-yodobenceno (165 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 3 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 5:1) proporcionando **20a** como un sólido blanco. Rendimiento: 68%.

[α]_D = +46 (c = 1, CH₂Cl₂). **p.f.:** 56-58 °C. **¹H RMN:** δ 8.62 (d, J = 3.8, Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.43 (ddd, J = 7.4, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.41-6.34 (m, 2H), 5.74 (d, J = 9.5 Hz, NH), 4.19 (dd, J = 9.6, 3.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 13.2, 6.3 Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.7, 159.7, 158.3, 158.2, 149.8, 137.9, 131.5, 126.6, 121.8, 119.9, 104.2, 98.5, 61.1, 55.5, 55.4, 52.1, 37.4, 31.8, 17.4. **EMAR (FAB) m/z :** 409 (M^+ + H) (100); Calculado para C₁₉H₂₅N₂O₆S (M^+ + H): 409.1433; encontrado: 409.1436.

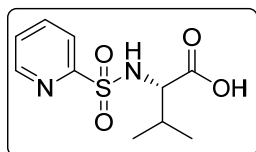
6.7. Procedimiento general para la síntesis de los dipéptidos.^{234,235}



R = CH(CH₃)₂, CH(CH₂CH₃)/CH₃

Sobre una disolución del correspondiente *N*-(2-piridilsulfonyl) metil éster (3 mmol) en THF/H₂O/MeOH (3:1:1; 10 mL) se añade LiOH·H₂O (377 mg, 9 mmol, 3 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Pasado este tiempo, a la mezcla de reacción se adiciona una disolución acuosa de HCl 1M hasta alcanzar pH=3. La disolución se extrae con AcOEt (2 x 10 mL), la combinación de las fases orgánicas se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida para obtener el correspondiente ácido carboxílico como un sólido blanco. Sin previa purificación el *N*-(2-piridilsulfonyl) aminoácido obtenido (1.5 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (3 mL) y se le añade HOBt·H₂O (223 mg, 1.63 mmol, 1.1 equiv.), EDC·HCl (316 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv.), el glicinato de metilo hidrocloreuro (207 mg, 1.65 mmol, 1.1 equiv.) y Et₃N (0.42 mL, 3 mmol, 2 equiv.). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (10 mL) y se lava con una disolución acuosa de ácido cítrico 0.5M (2 x 10 mL) y con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica como se especifica en cada caso.

N-(2-Piridilsulfonyl)-L-valina (**21a**)



Siguiendo el procedimiento general, el *N*-(2-piridilsulfonyl)-L-valinato de metilo **12a** (817 mg, 3 mmol) se hidroliza en presencia de LiOH·H₂O 2M (377 mg, 9 mmol) el ácido **21a** (sólido blanco) que se utilizó directamente en el acoplamiento peptídico.

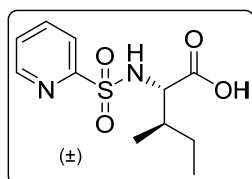
Rendimiento: 72%.

²³⁴ D. Hernández, E. Riego, A. Francesch, C. Cuevas, F. Albericio, M. Alvarez, *Tetrahedron* **2007**, 63, 9862.

²³⁵ F. Kolundzic, M. N. Noshi, M. Tjyra, M. Movassaghi, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9104.

¹H RMN: δ 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 9.6 Hz, NH), 4.16 (dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H) 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

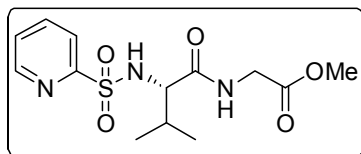
(\pm)-N-(2-Piridilsulfonil)-*allo*-isoleucina (**21c**)



Siguiendo el procedimiento general, el (\pm)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucinato de metilo **12c** (858 mg, 3 mmol) se hidroliza en presencia de LiOH·H₂O 2M (377 mg, 9 mmol) proporciona el ácido **21c** (sólido blanco) que se utilizó directamente en el acoplamiento peptídico. Rendimiento: 75%.

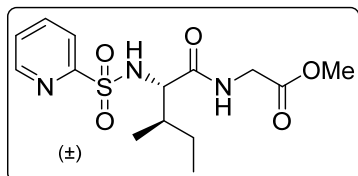
¹H RMN: δ 8.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 5.39 (d, J = 9.8 Hz, NH), 4.30 (dd, J = 9.8, 4.0 Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.31-1.15 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

N-(2-Piridilsulfonil)-L-valilglicinato metilo (**22a**)



Siguiendo el procedimiento general, la N-(2-piridilsulfonil)-L-valina **21a** (408 mg, 1.5 mmol) reacciona con el hidrocloreto de del glicinato de metilo (207 mg, 1.65 mmol), tras purificación por columna cromatográfica (hexano: AcOEt 1:5) se obtiene **22a** como un sólido blanco. Rendimiento: 63%.

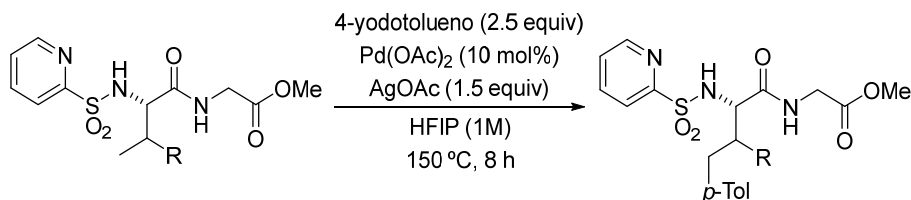
[α]_D = + 12 (c = 1, CH₂Cl₂). **p.f.:** 118-120 °C. **¹H RMN:** δ 8.66 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 7.22 (s ancho, NH), 6.26 (d, J = 8.5 Hz, NH), 3.97-3.82 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.12 (m, 1H), 0.85 (dd, J = 6.7, 3.4 Hz, 6H). **¹³C RMN:** δ 170.0, 157.4, 149.9, 138.2, 126.8, 122.3, 62.8, 52.3, 41.1, 31.2, 18.9, 17.3. **EMAR (FB) m/z:** 213 (M⁺ - 117), 330 (M⁺ + H) (100); Calculado para C₁₃H₂₀N₃O₅S (M⁺ + H): 330.1124; encontrado: 330.1125.

(±)-N-(2-Piridilsulfonil)-*allo*-isoleucilglicinato metilo (22c)

Seguendo el procedimiento general, la (±)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucina **21c** (429 mg, 1.5 mmol) reacciona con el hidrocloruro del glicinato de metilo (207 mg, 1.65 mmol). Tras una purificación por trituración (hexano:CH₂Cl₂) se obtiene **22c** como un sólido blanco.

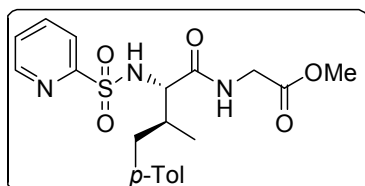
Rendimiento: 80%

p.f.: 154 -156 °C. **¹H RMN:** δ 8.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.00 (s ancho, NH), 5.62 (d, *J* = 7.9 Hz, NH), 4.10 (dd, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 18.1, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 18.1, 5.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.43-1.15 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 6H). **¹³C RMN:** δ 171.1, 169.8, 157.5, 149.8, 138.1, 126.8, 122.2, 60.9, 52.3, 41.2, 37.9, 26.0, 13.9, 11.5. **EMAR (FB) *m/z*:** 344 (M⁺ + H) (100); Calculado para C₁₄H₂₂N₃O₅S (M⁺ + H): 344.1280; encontrado: 344.1281.

6.8. Procedimiento general de γ -arilación de dipéptidos.

En un tubo sellado, previamente secado en el horno, se pesa el correspondiente dipéptido (0.25 mmol, 1 equiv.) junto con Pd(OAc)₂ (6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), AgOAc (125 mg, 0.75 mmol, 3 equiv.) y *p*-yodotolueno (0.625 mmol, 2.5 equiv.), todo ello disuelto en 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (0.25 mL). Tras cerrar el tubo, éste se introduce en un baño de silicona caliente a la temperatura y tiempo que se indica en cada caso. Posteriormente, la reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente, se filtra sobre Celita® y ésta se lava con CH₂Cl₂, y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna proporcionando el correspondiente aminoéster arilado.

(3S)-4-(4-Metilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-L-valilglicinato de metilo (23a)

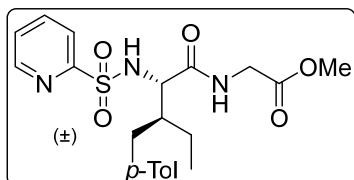


El producto **23a** se sintetiza a partir del *N*-(2-piridilsulfonil)-L-valilglicinato de metilo **22a** (82.5 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 8 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (hexano/AcOEt 1:1)

proporcionando **23a** como un sólido blanco. Rendimiento: 60%.

[α]_D = +31 (c = 1, CH₂Cl₂). p.f.: 114-117 °C. ¹H RMN: δ 8.65 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.10-6.95 (m, 4H), 6.82 (s ancho, NH), 5.48 (d, *J* = 8.1 Hz, NH), 4.03 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 5H), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ¹³C RMN: δ 170.4, 169.7, 157.4, 149.9, 138.1, 136.3, 135.6, 129.0, 129.0, 126.8, 122.2, 61.5, 52.4, 41.2, 38.7, 37.7, 20.9, 15.6. EMAR (FB) *m/z*: 420 (M⁺ + H) (100); Calculado para C₂₀H₂₅N₃O₅S (M⁺ + H): 420.1515; encontrado: 420.1581.

(±)-4'-(4-Metilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucilglicinato de metilo (23c)

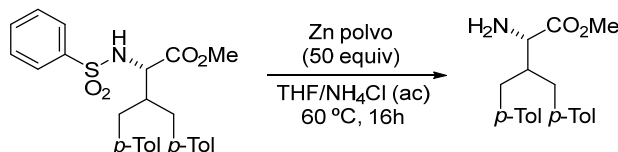


El producto **23c** se sintetiza a partir del (±)-*N*-(2-piridilsulfonil)-*allo*-isoleucilglicinato de metilo **22c** (86 mg, 0.25 mmol) y 4-yodotolueno (136 mg, 0.625 mmol) siguiendo el procedimiento general calentando a 150 °C durante 8 h. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica

(hexano/AcOEt 3:1) proporcionando **23c** como un sólido blanco. Rendimiento: 43%.

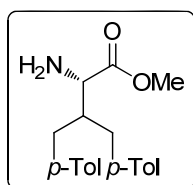
p.f.: 152 -154 °C. ¹H RMN: δ 8.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.4, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (s ancho, NH), 6.99 (m, 4H), 5.81 (dd, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 3.93 (dq, *J* = 18.1, 5.3 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.70 (dd, *J* = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s ancho, 1H), 1.35 (m, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C RMN: δ 170.9, 169.8, 157.2, 149.9, 138.2, 136.5, 135.5, 129.0, 128.9, 126.8, 122.3, 58.5, 52.3, 45.3, 41.3, 35.2, 22.1, 20.9, 11.5. EMAR (FB) *m/z*: 434 (M⁺ + H) (100); Calculado para C₂₁H₂₇N₃O₅S (M⁺ + H): 434.1750; encontrado: 434.1751.

6.9. PROCEDIMIENTO PARA LA ELIMINACIÓN DEL GRUPO DIRECTOR 2-PIRIDILSULFONILO



En un matraz se añade 4,4'-[bis-(4-metilfenil)]-N-(2-piridilsulfonil)-L-valinato de metilo **14a** (45 mg, 0.1 mmol) y zinc en polvo (327 mg, 5.0 mmol) y bajo atmósfera de N₂ se añade una disolución acuosa de THF/NH₄Cl (1:1). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 16h. Pasado ese tiempo la mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se diluye con AcOEt y se lava sucesivamente con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 5:1) proporcionando **24a** como un aceite incoloro. Rendimiento: 73%.

4,4'-[bis-(4-Metilfenil)]-L-valinato de metilo (**24a**)

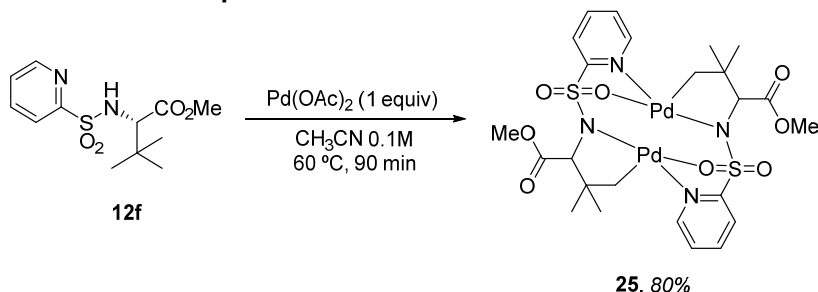


$[\alpha]_D^{25} = +8$ ($c = 1$, CH₂Cl₂). ¹H RMN: δ 7.06 (s ancho, 8H), 3.58 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.68-2.44 (m, 5H), 2.31 (s, 6H). ¹³C RMN: δ 176.2, 137.2, 136.9, 135.5, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 54.7, 51.8, 45.9, 36.3, 35.1, 21.0. EMAR (FAB) m/z : 311 (M⁺) (100); Calculado para C₂₀H₂₅NO₂ (M⁺): 311.1885; encontrado: 311.1882. ee (HPLC, Hexano:*i*-PrOH

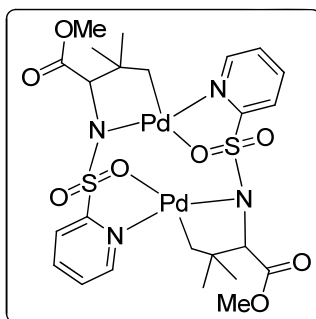
95:5, 1.0 mL/min): $\geq 98\%$ ee.

6.10. SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DEL PALADACICLO BIMETÁLICO

6.10.1 Síntesis del paladaciclo bimetalico C₂₄H₃₂N₄O₈Pd₂S₂



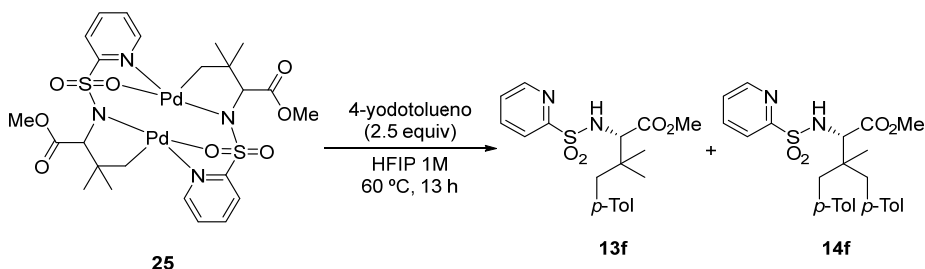
En un tubo sellado equipado con un imán de teflón se añade *N*-(2-piridilsulfonil)-*L*-*terc*-leucinato de metilo **12f** (30 mg, 0.1 mmol), Pd(OAc)₂ (22 mg, 0.1 mmol) y acetonitrilo (0.1 mL). La mezcla se calienta a 60 °C durante 90 min. Pasado ese tiempo la reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se diluye con CH₂Cl₂ (0.5 mL) y se filtra sobre Celita®. La Celita® se lava con CH₂Cl₂ y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se recrystaliza en una mezcla (hexano/CH₂Cl₂) proporcionando el paladaciclo bimetálico **25** como un sólido amarillo. Rendimiento: 80%.



¹H RMN: δ 8.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.03-7.88 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 3.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 2.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H), 0.85 (s, 6H)

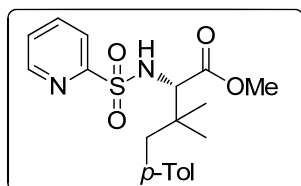
EMAR (ESI) *m/z*: 780 (*M*⁺ + *H*) (100); Calculado para C₂₄H₃₃N₄O₈Pd₂S₂ (*M*⁺ + *H*): 780.9803; encontrado: 780.9761

6.10.2. Reactividad del paladaciclo bimetálico C₂₄H₃₂N₄O₈Pd₂S₂



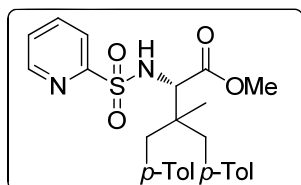
En un tubo sellado equipado con un imán de Teflón se añade el complejo bimetálico **25** (10 mg, 0.0128 mmol, 1 equiv.), 4-iodotolueno (14 mg, 0.064 mmol, 5 equiv.) y 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol (0.1 mL). La mezcla se calienta a 60 °C durante 13 h. Pasado ese tiempo la reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se diluye con CH₂Cl₂ (0.5 mL) y se filtra sobre Celita®. La Celita® se lava con CH₂Cl₂ y el filtrado se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se analiza por ¹H-RMN observándose una mezcla de productos arilados **13f** y **14f** en una proporción 54:46, respectivamente. Los productos arilados se purifican por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) (79% de rendimiento). Ambos productos se separan por TLC preparativa empleando como eluyente tolueno/AcOEt (3:1).

4-(4-Metilfenil)-N-(2-piridilsulfonil)-L-terc-leucinato de metilo (13f)



¹H RMN: δ 8.65 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.44 (d, $J = 10.3$ Hz, NH), 4.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.69 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 171.2, 157.7, 149.6, 137.9, 136.7, 134.1, 130.7, 128.5, 126.6, 121.9, 64.8, 51.8, 43.9, 38.4, 23.2, 22.6, 20.9. **EMAR** (ESI) m/z : 227 [($M^+ - 60$), 377 ($M^+ + H$), 399 ($M^+ + Na$) (100), 775 ($2M^+ + Na$); Calculado para $C_{19}H_{25}N_2O_4S$ ($M^+ + H$): 377.1538, encontrado: 377.1529.

4,4'-[bis-(4-Metilfenil)]-N-(2-piridilsulfonil)-L-terc-leucinato de metilo (14f)

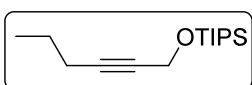


¹H RMN (500 MHz): δ 8.66 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.6$, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 7.6$, 4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 8H), 5.44 (d, $J = 10.6$ Hz, NH), 4.20 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 13.5$, 1H), 2.80 (d, $J = 13.4$, 1H), 2.65 (d, $J = 13.3$, 1H), 2.53 (d, $J = 13.5$, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 0.76 (s, 3H). **¹³C RMN** (125 MHz): δ 171.2, 157.4, 149.8, 137.8, 136.0, 135.9, 133.8, 133.7, 131.1, 131.0, 128.7, 128.6, 126.6, 122.0, 62.0, 51.8, 41.9, 41.1, 41.0, 21.8, 21.0. **EMAR** (ESI) m/z : 467 ($M^+ + H$) (100); Calculado para $C_{26}H_{31}N_2O_4S$ ($M^+ + H$): 467.2005, encontrado: 467.2009.

6.11. SÍNTESIS DE ALQUINOS PORTADORES DE DISTINTOS GRUPOS FUNCIONALES EN POSICIÓN PROPARGÍLICA

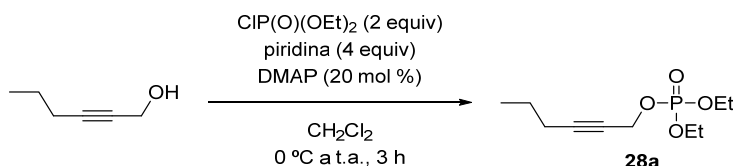
(2-Hexinilo)triisopropilsilano (27a)

A una disolución de 2-Hexin-1-ol (0.77 mL, 7.0 mmol) en CH_2Cl_2 se adiciona cloruro de triisopropilsilano (2.2 mL, 10.5 mmol), imidazol (1.19 g, 17.5 mmol) y DMAP (17.2 mg, 0.14 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 18h, la suspensión resultante se filtra a través de Celita®, se lava con CH_2Cl_2 y el filtrado obtenido se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 10:1) para proporcionar el producto **27a** como un aceite amarillo. Rendimiento: 93%.

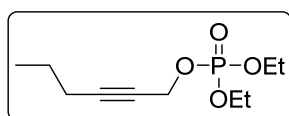


^1H RMN: δ 4.37 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 2.26 - 2.09 (m, 2H), 1.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 - 0.90 (m, 24H). **^{13}C RMN:** δ 84.75, 78.75, 52.02, 21.97, 20.64, 17.75, 17.48, 13.25, 13.21, 12.25, 11.98. **EMAR (IE^+):** calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{OSi}$ (M^+): 254.2066, encontrado: 254.2022.

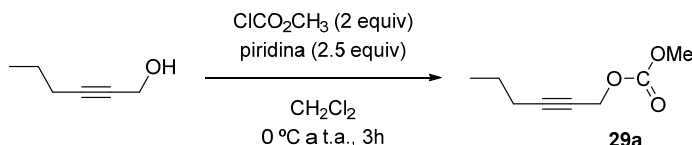
2-Hexin-1-il fosfato de dietilo (28a)



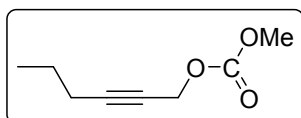
A una disolución de 2-Hexin-1-ol (1.1 mL, 10 mmol) en CH_2Cl_2 se adiciona a 0 °C dietil clorofosfato (2.8 mL, 20 mmol), piridina (3.23 mL, 40 mmol) y DMAP (244 mg, 0.2 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 h se extrae con AcOEt y la combinación de fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 4:1) proporciona el producto **28a** como un aceite incoloro. Rendimiento: 79%.



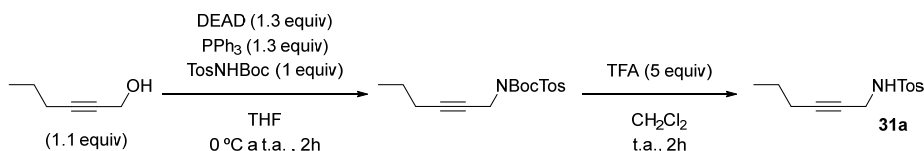
^1H RMN: δ 4.65 (dd, J = 9.8, 2.2 Hz, 2H), 4.28 - 3.98 (m, 4H), 2.20 (tt, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 2H), 1.34 (td, J = 7.1, 1.0 Hz, 6H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C RMN:** δ 87.87, 74.04, 63.53, 63.45, 55.35, 55.28, 21.42, 20.28, 15.60, 12.95. **EMAR (IE^+):** calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{P}$ (M^+): 234.1021, encontrado: 234.1030.

2-Hexin-1-il carbonato de metilo (29a)

A una disolución del 2-Hexin-1-ol (1.1 mL, 10 mmol) en CH_2Cl_2 , piridina (2.0 mL, 25 mmol) y DMAP (0.3 mmol), se adiciona lentamente a 0 °C cloroformiato de metilo (1.54 mL, 20.0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo se realizaron tres lavados con una disolución acuosa de HCl 0.1 M, disolución acuosa de NaOH 0.1 M, y disolución saturada de NaCl, respectivamente. La fase orgánica se seca con MgSO_4 se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 20:1) obteniéndose **29a** como un aceite amarillo. Rendimiento: 86%.



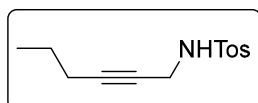
^1H RMN: δ 4.72 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 1.68 - 1.36 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C RMN:** δ 155.14, 87.88, 73.53, 55.94, 54.65, 21.64, 20.48, 13.13. **EMAR (IE⁺):** calculado para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ (M^+): 156.0786, encontrado: 156.0794.

N-(2-Hexinil)-4-metilbencenosulfonamida (31a)

A una disolución de *tert*-butil tosilarbamat²³⁶ (2.86 g, 10.05 mmol) en THF y enfriada a 0 °C se adiciona el 2-Hexin-1-ol (1.13 g, 1.25 mL, 11.5 mmol), azodicarboxilato de dietilo (DEAD; 2.7 g, 13.6 mmol), trifenilfosfina (3.5 g, 13.6 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta completarse (estimado por análisis en TLC, 2 h). A continuación la mezcla de reacción se filtra sobre Celita®, se lavó con CH_2Cl_2 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción resultante se disuelve en CH_2Cl_2 (20 mL) y se adiciona ácido trifluoroacético (TFA, 4.6 mL, 60 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Tras el *proceso estándar de*

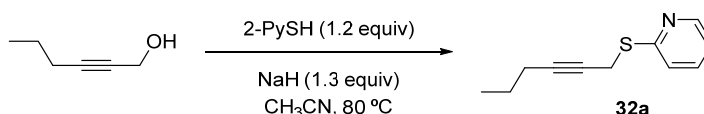
²³⁶ S. Kim, Y. K. Chung, *Organic Letters*, **2014**, 16, 4352.

aislamiento se obtiene un residuo que se purifica por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 5:1) proporcionando el producto **31a** como un aceite marrón. Rendimiento global: 56%.

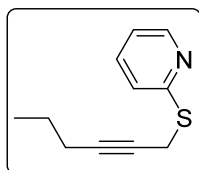


¹H RMN: δ 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.98 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.80 (dt, J = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.32 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 143.46, 136.94, 129.54, 127.42, 85.29, 74.24, 33.38, 21.71, 21.47, 20.44, 13.36. **EMAR (IE⁺):** calculado para C₁₃H₁₇NO₂S (M⁺): 251.3440, encontrado: 251.0851.

2-(2-Hexiniltio)piridina (32a)

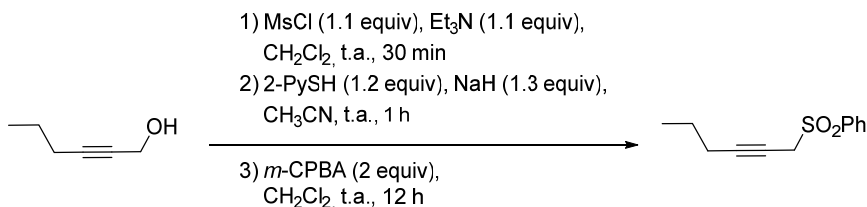


Sobre una disolución de 2-Hexin-1-ol (1 g, 10.19 mmol) y trietilamina (1.70 mL, 12.22 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) a 0 °C se añade cloruro de metanosulfonilo (950 μ L, 12.22 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta desaparición total de producto de partida (cromatografía en capa fina, 90 min). Se añade entonces una disolución saturada de cloruro amónico (40 mL) y se lleva a cabo un *proceso estándar de aislamiento* proporciona el crudo de reacción con el correspondiente alcohol mesilado. En otro matraz se disuelve 2-mercaptopiridina (1.35 g, 12.22 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 mL) a 0 °C y se añade lentamente NaH (530 mg, 13.25 mmol). La suspensión se agita durante 5 min a 0 °C, añadiéndose posteriormente sobre ésta una disolución del alcohol mesilado previamente preparado en acetonitrilo anhidro (5 mL). La mezcla resultante se agita a 0 °C durante 2 h. Se añade entonces agua (10 mL) sobre la mezcla de reacción y se lleva a cabo un *proceso estándar de aislamiento*. El crudo de reacción se purifica por columna (ciclohexano/AcOEt 3:1) para dar lugar al propargil 2-piridiltioéter como un aceite amarillo. Rendimiento: 71%.



¹H RMN: δ 8.45 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 1H), 7.34 - 7.11 (m, 1H), 7.00 (ddd, J = 7.3, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 2.24 - 2.074 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 158.10, 149.40, 135.96, 121.84, 119.56, 83.11, 75.53, 22.06, 20.81, 19.19, 13.37.

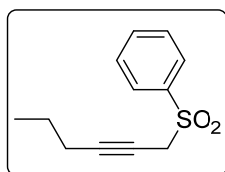
EMAR (IE⁺): calculado para C₁₁H₁₃NS (M⁺): 191.0769, encontrado: 191.0760.

2-Hexinilsulfonil benceno (33a)

A una disolución de 2-Hexin-1-ol (1 g, 10.19 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 mL) se añadió Et₃N (1.70 mL, 12.22 mmol) y se enfría la disolución a 0 °C. Se adiciona entonces cloruro de mesilo (950 µL, 12.22 mmol) y la mezcla se deja agitando a 0 °C hasta que se completa (estimado por análisis en TLC, típicamente 60-90 min). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente mesilato propargílico que se emplea sin purificar en la siguiente etapa.

Una disolución de tiofenol (1.35 g, 12.22 mmol) en acetonitrilo seco (60 mL) se enfrió a 0 °C, y a continuación se adiciona poco a poco NaH en porciones (530 mg, 13.25 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y posteriormente se adiciona gota a gota el mesilato propargílico obtenido en la etapa anterior disuelto en acetonitrilo seco (10 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y después se deja alcanzar temperatura ambiente. Hasta que se completó la reacción (estimado por análisis en TLC, 1 h). Tras el procedimiento estándar de aislamiento se obtiene el correspondiente tioéter propargílico que se emplea sin purificar en la siguiente etapa.

El tioéter obtenido en la etapa anterior se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación se adiciona el ácido *m*-cloroperbenzóico (pureza del 77%, 6 g, 20.38 mmol), tras lo cual se retira el baño de hielo manteniendo la agitación hasta que no se observa producto de partida (estimado por análisis en TLC, 90 min). A continuación, el exceso de peróxido se destruye añadiendo una disolución acuosa de tiosulfato sódico 0.2 N (15 mL). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene un aceite que se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 5:1) obteniéndose la correspondiente propargil fenilsulfona **33a** como un aceite amarillo. Rendimiento global: 66%.



¹H RMN: δ 8.05 - 7.90 (m, 2H), 7.75 - 7.46 (m, 3H), 3.94 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.12 - 2.08 (m, 2H), 1.58 - 1.30 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C RMN: δ 137.76, 134.06, 128.98, 128.74, 88.74, 67.65, 48.96, 21.58, 20.63, 13.32.

EMAR (ESI⁺): calculado para C₁₂H₁₅O₂S (M+H)⁺: 223.0748, encontrado: 223.670.

4-(2-Hexinilsulfonil)piridina (35a)



Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente la reacción del 2-Hexin-1-ol (1 g, 10.19 mmol) con cloruro de mesilo (950 μ L, 12.22 mmol), 4-mercaptopiridina (1.36 g, 12.22 mmol) y oxidación con *m*CPBA (6 g, 20.38 mmol), conduce a **35a** como un aceite rojo tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 5:1).

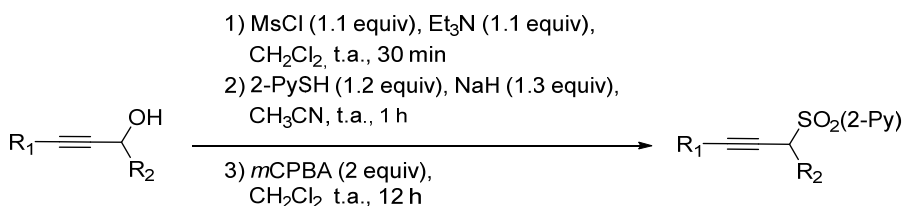
Rendimiento global: 57%.

¹H RMN: δ 9.01 - 8.83 (m, 2H), 7.90 - 7.72 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 2.12 (tt, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 2H), 1.45 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 150.99, 145.69, 121.83, 89.61, 66.82, 48.56, 21.51, 20.59, 13.33. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₁H₁₃NO₂S (M+Na)⁺: 246.0559, encontrado: 246.0569.

6.12. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE ALQUINOS CON EL GRUPO DIRECTOR N-2-PIRIDILSULFONILO

6.12.1. Alquinos internos

a) Procedimiento de síntesis a partir de alcoholes

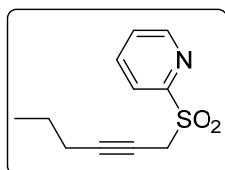


El correspondiente alcohol propargílico (240 mg, 2.45 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (11 mL) junto con Et₃N (0.4 mL, 2.7 mmol) y se enfría la disolución a 0 °C. Se adiciona cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol) y la mezcla se deja agitando a 0 °C hasta que se completa (estimado por análisis en TLC, típicamente 60-90 min). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtenía el correspondiente mesilato propargílico que se emplea sin purificar en la siguiente etapa.

Una disolución de 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) en acetonitrilo seco (15 mL) se enfría a 0 °C, y a continuación se adiciona poco a poco NaH en porciones (130 mg, 3.25 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y posteriormente se adiciona gota a gota el mesilato propargílico obtenido en la etapa anterior disuelto en acetonitrilo seco (3 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y después se deja alcanzar temperatura ambiente. Hasta que se completa la reacción (estimado por análisis en TLC, típicamente 1-2h). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente tioéter propargílico, que se empleó sin purificar en la siguiente etapa.

El tioéter obtenido en la etapa anterior se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación se adiciona el ácido *m*-cloroperbenzóico (pureza del 77%, 3.7 g, 5 mmol), tras lo cual se retira el baño de hielo manteniendo la agitación hasta que no se observa producto de partida (estimado por análisis en TLC, típicamente 90 min). A continuación, el exceso de peróxido se destruye añadiendo una disolución acuosa de tiosulfato sódico 0.2 N (15 mL). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente tioéter propargílico que se purifica por cromatografía en columna proporciona la correspondiente propargil *N*-piridilsulfona.

2-(2-Hexinilsulfonil)piridina (**34a**)

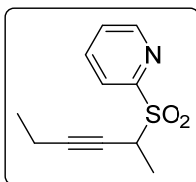


Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-Hexin-1-ol (1 g, 10.2 mmol) con cloruro de mesilo (950 µL, 12.22 mmol), 2-mercaptopiridina (1.36 g, 12.2 mmol) y *m*CPBA (6 g, 20.4 mmol) conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 5:1) a la formación de **34a** como un sólido blanco. Rendimiento

global: 41%.

p.f.: 34-38 °C. **¹H RMN:** δ = 8.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.96 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J* = 4.6, 7.6 Hz, 1 H), 4.24 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 2.11 - 1.93 (m, 2H), 1.33 (h, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ = 155.9, 150.3, 137.8, 127.5, 123.1, 88.7, 66.9, 44.9, 21.5, 20.5, 13.1. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₁H₁₃NO₂S (M+Na)⁺: 246.0559, encontrado: 246.0570.

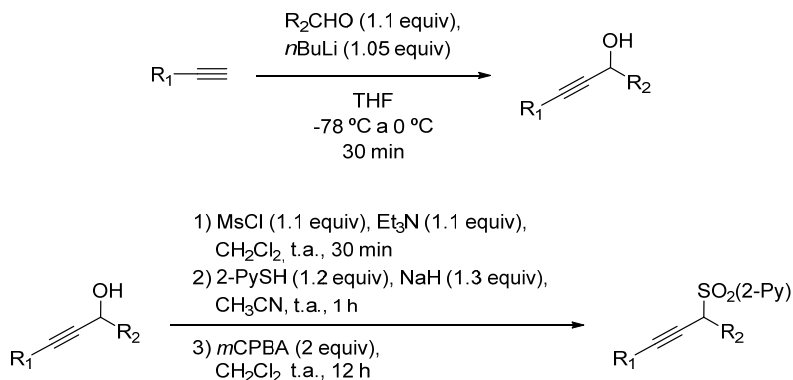
2-(3-Hexin-2-ilsulfonil)piridina (34b)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 2-Hexin-1-ol (1 g, 10.2 mmol) con cloruro de mesilo (950 μ L, 12.22 mmol), 2-mercaptopiridina (1.36 g, 12.2 mmol) y *m*CPBA (6 g, 20.4 mmol) conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34b** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 68%.

^1H RMN: δ 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1H), 4.47 (ddd, J = 9.3, 7.1, 4.8 Hz, 1H), 2.05 (qd, J = 7.5, 2.3 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). **^{13}C RMN:** δ 155.83, 150.31, 137.57, 127.42, 124.05, 89.89, 72.18, 50.83, 13.83, 13.31, 12.33. **EMAR (IE $^+$):** Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (M^+): 223.0667, encontrado: 223.0657.

b) Procedimiento de síntesis a partir de alquinos



A una disolución del alquino correspondiente (1 equiv., 2.5 mmol) en THF anhidro (2.5 ml) bajo atmósfera de Ar y enfriada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adiciona una disolución de BuLi 2.5M (1.1 mL, 2.7 mmol). Tras agitar 10 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adiciona el correspondiente aldehído (1.1 equiv., 2.7 mmol). La mezcla de reacción se agita a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta que se completa (estimado por análisis en TLC, típicamente 30-40 min). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente alcohol propargílico que se emplea sin purificar en la siguiente etapa.

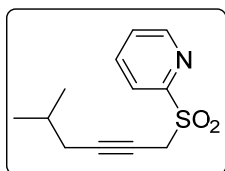
El crudo de reacción obtenido en la etapa anterior se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (11 mL) junto con Et_3N (0.4 mL, 2.7 mmol) y se enfrió la disolución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se adicionó cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol) y la mezcla se dejó

agitando a 0 °C hasta que se completó (estimado por análisis en TLC, típicamente 60-90 min). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtuvo el correspondiente mesilato propargílico que se empleó sin purificar en la siguiente etapa.

Una disolución de 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) en acetonitrilo seco (15 mL) se enfría a 0 °C, y a continuación se adiciona poco a poco NaH en porciones (130 mg, 3.25 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y posteriormente se adiciona gota a gota el mesilato propargílico obtenido en la etapa anterior disuelto en acetonitrilo seco (3 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y después se deja alcanzar temperatura ambiente. Hasta que se completó la reacción (estimado por análisis en TLC, típicamente 1-2h). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente tioéter propargílico, que se emplea sin purificar en la siguiente etapa.

El tioéter obtenido en la etapa anterior se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación se adiciona el ácido *m*-cloroperbenzóico (pureza del 77%, 3.7 g, 5 mmol), tras lo cual se retira el baño de hielo manteniendo la agitación hasta que no se observa producto de partida (estimado por análisis en TLC, típicamente 90 min). A continuación, el exceso de peróxido se destruye añadiendo una disolución acuosa de tiosulfato sódico 0.2 N (15 mL). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente tioéter propargílico que se purifica por cromatografía en columna proporcionando la correspondiente propargil *N*-piridilsulfona.

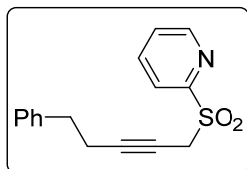
2-((5-Metil-2-Hexinil)sulfonil)piridina (**34c**)



Siguiendo el procedimiento general y partiendo del 4-metil-1-pentino (205 mg, 2.5 mmol), la reacción con formadehído (82.5 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 µL, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34c** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 38%.

¹H RMN: δ = 8.78 (dd, *J* = 0.7, 4.7 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (tt, *J* = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 1H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.73 - 1.53 (m, 1H), 0.85 - 0.71 (m, 6H). **¹³C RMN:** δ = 156.1, 150.3, 137.8, 127.5, 123.1, 87.8, 67.7, 44.8, 27.7, 27.6, 21.7. **EMAR (ESI*):** Calculado para C₁₂H₁₅NO₂S (M+Na)⁺: 260.0715, encontrado: 260.0726.

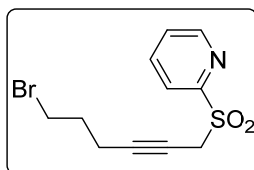
2-((5-Fenil-2-pentin-1-il)sulfonil)piridina (**34d**)



Seguendo el procedimiento general y partiendo del 4-fenil-1-butino (325.5 mg, 2.5 mmol), la reacción con formadehído (82.5 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34d** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 46%.

^1H RMN: δ = 8.82 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.98 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.70 - 7.53 (m, 1 H), 7.45 - 7.03 (m, 5 H), 4.32 (t, J = 2.3 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.54 - 2.32 (m, 2 H). **^{13}C RMN:** δ = 155.9, 150.3, 140.1, 137.8, 128.4, 128.3, 127.5, 126.3, 123.2, 88.0, 67.6, 44.9, 34.4, 20.7. **EMAR (ESI $^+$):** Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 308.0706, encontrado: 308.0707.

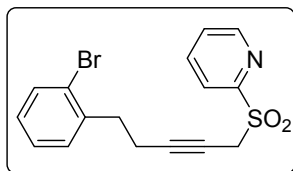
2-((6-Bromo-2-Hexinil)sulfonil)piridina (**34e**)



Seguendo el procedimiento general y partiendo del 5-bromo-1-pentino (367.6 mg, 2.5 mmol), la reacción con formadehído (82.5 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34e** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 32%.

^1H RMN: δ 8.77 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H). **^{13}C RMN:** δ 155.89, 150.40, 138.07, 127.73, 123.15, 86.68, 68.30, 44.79, 31.90, 30.86, 17.36. **HMRS (IE $^+$):** Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2\text{S}$ (M^+): 300.9772, encontrado: 300.9785.

2-((5-(2-Bromofenil)-2-pentinil)sulfonil)piridina (**34f**)

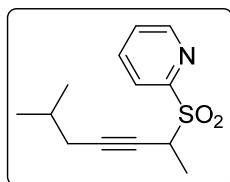


Seguendo el procedimiento general y partiendo del 5-(2-bromofenil)-1-butino (522.7 mg, 2.5 mmol), la reacción con formadehído (82.5 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g,

5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34f** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 37%.

¹H RMN: δ 8.83 - 8.66 (m, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.92 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 4.26 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.39 - 2.16 (m, J = 7.4, 2.2 Hz, 2H). **¹³C RMN:** δ 155.81, 150.34, 140.11, 137.96, 132.72, 130.64, 128.41, 128.33, 128.21, 127.70, 127.55, 126.35, 123.20, 88.06, 68.02, 67.69, 44.94, 34.73, 34.42, 20.75, 18.95. **HMRS (IE⁺):** Calculado para C₁₆H₁₄BrNO₂S (M⁺): 362.9929, encontrado: 362.9940.

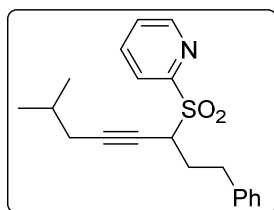
2-((6-Metil-3-Heptin-2-il)sulfonil)piridina (**34g**)



Siguiendo el procedimiento general y partiendo del 4-metil-1-pentino (205 mg, 2.5 mmol), la reacción con acetaldehído (121.1 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34g** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 35%.

¹H RMN: δ 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.84 (m, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 1H), 4.53 - 4.31 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 6.4, 2.1 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 0.67 (d, J = 6.6 Hz, 6H). **¹³C RMN:** δ 155.67, 150.24, 137.70, 127.48, 123.71, 87.45, 73.58, 50.52, 27.58, 27.51, 21.58, 13.66. **EMAR (IE⁺):** Calculado para C₁₃H₁₇NO₂S (M⁺): 251.0980, encontrado: 251.0979.

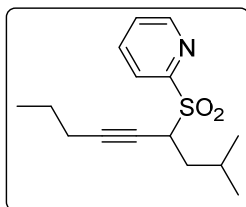
2-((7-Metil-1-fenil-4-octin-3-il)sulfonil)piridina (**34h**)



Siguiendo el procedimiento general y partiendo del 4-metil-1-pentino (205 mg, 2.5 mmol), la reacción con 3-fenil propanal (369 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34h** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 28%.

¹H RMN: δ 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.6, 4.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 5H), 4.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 1H), 2.92 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.17 (m, 2H), 2.00 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 2H), 1.77 - 1.44 (m, 2H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 6H). **¹³C RMN:** δ 155.90, 150.23, 139.89, 137.65, 128.48, 128.42, 128.34, 128.31, 128.22, 127.42, 126.29, 123.70, 88.93, 72.30, 55.14, 32.51, 29.00, 27.72, 27.63, 21.71. **EMAR (IE⁺):** Calculado para C₂₀H₂₃NO₂S (M⁺): 341.1449, encontrado: 341.1454.

2-((2-Metil-5-Nonin-4-il)sulfonil)piridina (**34i**)

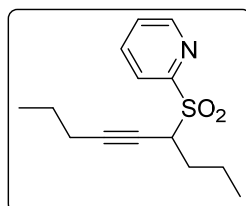


Seguendo el procedimiento general y partiendo del 1-pentino (170.3 mg, 2.5 mmol), la reacción con 3-metil butanal (236.8 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34i** como un aceite incoloro. Rendimiento

global: 30%.

¹H RMN: δ 8.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.32 (m, 1H), 2.13 - 1.74 (m, 5H), 1.32 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 0.98 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ 155.82, 150.17, 137.74, 127.52, 123.67, 89.03, 71.77, 54.32, 35.35, 25.65, 23.12, 21.43, 20.72, 20.38, 13.01. **EMAR (IE⁺):** Calculado para C₁₅H₂₁NO₂S (M⁺): 279.1293, encontrado: 279.1302.

2-(5-Nonin-4-ilsulfonil)piridina (**34j**)



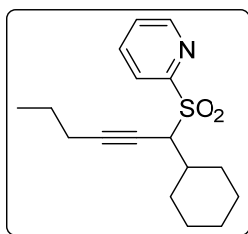
Seguendo el procedimiento general y partiendo del 1-pentino (170.3 mg, 2.5 mmol), la reacción con butanal (198.3 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34j** como un aceite incoloro. Rendimiento global:

44%.

¹H RMN: δ 8.85 - 8.72 (m, 1H), 8.21 - 8.06 (m, 1H), 7.95 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 1H), 2.16 - 1.82 (m, 6H), 1.82 - 1.60 (m, 1H), 1.51 - 1.39 (m, 1H), 1.32 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4

Hz, 3H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN: δ 155.86, 150.20, 137.75, 127.52, 123.69, 89.15, 71.77, 55.46, 29.08, 21.47, 20.42, 19.87, 13.33, 13.04. **EMAR (IE⁺)**: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$ (M^+): 265.1136, encontrado: 265.1140.

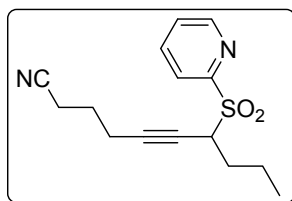
2-((1-Ciclohexil-2-Hexin-1-il)sulfonil)piridina (**34k**)



Siguiendo el procedimiento general y partiendo del 1-pentino (170.3 mg, 2.5 mmol), la reacción con ciclohexanocarbaldehído (308.4 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μL , 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34k** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 49%.

^1H RMN: δ 8.75 (ddd, $J = 4.7, 1.5, 0.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.02 (td, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 2H), 1.85 - 1.55 (m, 5H), 1.44 - 1.36 (m, 8H), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C RMN: δ 156.93, 150.24, 137.52, 127.18, 123.57, 90.25, 76.62, 70.65, 60.61, 35.95, 32.01, 28.94, 26.30, 25.79, 25.63, 21.72, 20.67, 13.26. **EMAR (IE⁺)**: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$ (M^+): 305.1449, encontrado: 305.1450.

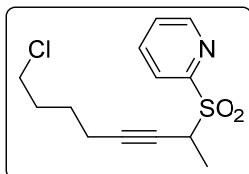
7-(2-Piridinilsulfonil)-5-decinonitrilo (**34l**)



Siguiendo el procedimiento general y partiendo del 5-Hexinonitrilo (232.8 mg, 2.5 mmol), la reacción con butaraldehído (198.3 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μL , 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34l** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 44%.

^1H RMN: δ 8.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 15.2, 7.6$ Hz, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 1H), 4.36 - 4.14 (m, 1H), 2.25 - 1.97 (m, 4H), 1.94 - 1.60 (m, 2H), 1.49 (p, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.29 (dt, $J = 15.3, 7.1$ Hz, 1H), 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C RMN: δ 160.55, 155.26, 150.00, 137.76, 127.45, 123.23, 118.67, 86.12, 73.29, 54.89, 28.66, 23.68, 19.51, 17.20, 15.26, 13.02. **HMRS (IE⁺)**: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 290.1089, encontrado: 290.1085.

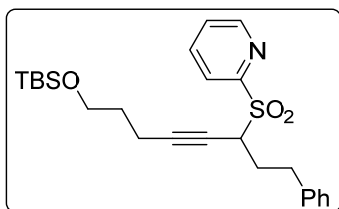
2-((7-Cloro-3-Heptin-2-il)sulfonil)piridina (**34m**)



Siguiendo el procedimiento general y partiendo del 6-cloro-1-Hexino (291.4 mg, 2.5 mmol), la reacción con acetaldehído (121.1 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34m** como un aceite incoloro. Rendimiento global: 23%.

^1H RMN: δ 8.77 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.34 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.27 - 1.96 (m, 2H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 5H), 1.56 - 1.37 (m, 2H). **^{13}C RMN:** δ 155.88, 150.36, 137.75, 127.52, 123.80, 87.60, 73.60, 50.57, 44.33, 31.21, 25.32, 17.95, 13.78. **EMAR (IE $^+$):** Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{S}$ (M^+): 285.0590, encontrado: 285.0662.

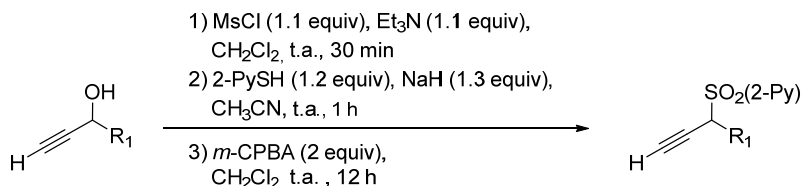
2-((9-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-Nonin-4-il)sulfonil)piridina (**34n**)



Siguiendo el procedimiento general y partiendo del *tert*-butildimetil(4-pentin-1-ilo)xilano (496 mg, 2.5 mmol), la reacción con 3-fenil propanal (369 mg, 2.75 mmol), cloruro de mesilo (210 μ L, 2.7 mmol), 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) y *m*CPBA (3.7 g, 5 mmol), conduce a la formación de **34n** como un aceite incoloro tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1). Rendimiento global: 43%.

^1H RMN: δ 8.75 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 3H), 4.46 - 4.28 (m, 1H), 3.61 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.77 (dt, J = 13.8, 8.3 Hz, 1H), 2.51 - 2.38 (m, 1H), 2.32 - 2.09 (m, 4H), 1.63 (q, J = 6.4 Hz, 3H), 0.99 - 0.79 (m, 6H), 0.15 - -0.05 (m, 4H). **^{13}C RMN:** δ 155.74, 150.33, 139.87, 137.94, 128.50, 127.67, 126.42, 123.95, 89.50, 71.87, 60.92, 55.41, 32.57, 30.85, 29.18, 25.73, 15.29, -2.91, -3.56, -5.31.

6.12.2. Alquinos terminales

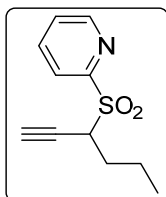


El correspondiente alcohol propargílico (240 mg, 2.45 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (11 mL) junto con Et₃N (0.4 mL, 2.7 mmol) y se enfría la disolución a 0 °C. Se adiciona cloruro de mesilo (210 µL, 2.7 mmol) y la mezcla se agita a 0 °C hasta que se completa (estimado por análisis en TLC, típicamente 60-90 min). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene un mesilato propargílico, que se emplea sin purificar en la siguiente etapa.

Una disolución de 2-mercaptopiridina (331 mg, 3 mmol) en acetonitrilo seco (15 mL) se enfría a 0 °C, y a continuación se adiciona poco a poco NaH en porciones (130 mg, 3.25 mmol). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y posteriormente se adiciona gota a gota el mesilato propargílico obtenido en la etapa anterior disuelto en acetonitrilo seco (3 mL). La mezcla se agita a 0 °C durante 10 min y después se deja alcanzar temperatura ambiente. Hasta que se completa la reacción (estimado por análisis en TLC, típicamente 1-2h). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente tioéter propargílico, que se emplea sin purificar en la siguiente etapa.

El tioéter obtenido en la etapa anterior se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) y se enfría a 0 °C. A continuación se adiciona el ácido *m*-cloroperbenzóico (pureza del 77%, 3.7 g, 5 mmol), tras lo cual se retira el baño de hielo manteniendo la agitación hasta que no se observa producto de partida (estimado por análisis en TLC, típicamente 90 min). A continuación, el exceso de peróxido se destruye añadiendo una disolución acuosa de tiosulfato sódico 0.2 N (15 mL). Tras el *procedimiento estándar de aislamiento* se obtiene el correspondiente tioéter propargílico que se purifica por cromatografía en columna proporciona la correspondiente propargil *N*-piridilsulfona.

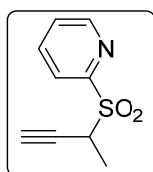
2-(1-Hexin-3-ilsulfonil)piridina²³⁷ (**34o**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del 1-Hexin-3-ol (1 g, 10.2 mmol) con cloruro de mesilo (950 μ L, 12.22 mmol), 2-mercaptopiridina (1.35 g, 12.2 mmol) y *m*CPBA (6 g, 20.4 mmol) conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a **34o** como un sólido blanco. Rendimiento global: 47%.

p.f.: 71-74 °C. **¹H RMN:** δ = 8.78 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.97 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 7.5, 4.7 Hz, 1 H), 4.52 - 4.41 (m, 1 H), 2.29 - 1.90 (m, 3 H), 1.83 - 1.42 (m, 2 H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). **¹³C RMN:** δ = 155.7, 150.3, 137.8, 127.6, 123.9, 76.5, 75.7, 54.9, 28.8, 19.9, 13.4. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₁H₁₃NO₂S (M+Na): 246.0559, encontrado: 246.0576.

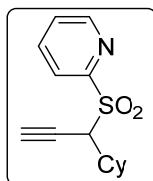
2-(3-Butin-2-ilsulfonil)piridina²³⁷ (**34p**)



Seguendo el procedimiento general, la reacción del 3-butin-2-ol (0.8 mL, 10.2 mmol) con cloruro de mesilo (950 μ L, 12.22 mmol), 2-mercaptopiridina (1.35 g, 12.2 mmol) y oxidación con *m*CPBA (6 g, 20.4 mmol), conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a **34p** como un sólido amarillo. Rendimiento global: 60%.

¹H RMN: δ = 8.78 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 1H), 4.63 - 4.45 (m, 1H), 2.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H). **¹³C RMN:** δ = 155.2, 150.4, 137.9, 127.7, 124.1, 76.6, 75.9, 50.1, 13.4 ppm. **EMAR (IE⁺):** Calculado para C₉H₉NO₂S: 195.0354, encontrado: 195.0349.

2-((1-Ciclohexil-2-propin-1-il)sulfonil)piridina (**34q**)

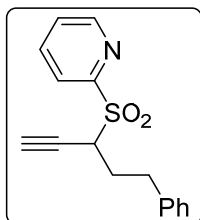


Seguendo el procedimiento general, la reacción del 1-ciclohexil-2-propin-1-ol (1.4 g, 10.2 mmol) con cloruro de mesilo (950 μ L, 12.22 mmol), 2-mercaptopiridina (1.35 g, 12.2 mmol) y *m*CPBA (6 g, 20.4 mmol) conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34q** como un sólido amarillo. Rendimiento global: 50%

²³⁷ A. L. Moure, P. Mauleón, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Org. Lett.*, **2013**, 2054-2057.

^1H RMN: δ 8.76 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 1H), 4.45 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.09 (m, 2H), 1.88 - 1.60 (m, 4H), 1.55 - 1.00 (m, 4H). **^{13}C RMN:** δ 156.36, 150.30, 137.82, 127.50, 123.69, 76.63, 74.55, 59.86, 35.78, 31.86, 28.75, 26.26, 25.67, 25.56. **EMAR (IE^+):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (M^+): 263.0981, encontrado: 263.0974.

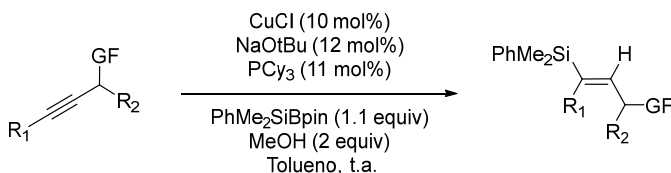
2-((5-Fenil-1-pentin-3-il)sulfonil)piridina (**34r**)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción del 5-fenil-1-pentin-3-ol (1.6 g, 10.2 mmol) con cloruro de mesilo (950 μL , 12.22 mmol), 2-mercaptopiridina (1.35 g, 12.2 mmol) y mCPBA (6 g, 20.4 mmol) conduce tras purificación por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 3:1) a la formación de **34r** como un sólido amarillo. Rendimiento global: 56%

^1H RMN: δ 8.64 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.11 (m, 5H), 4.32 (ddd, J = 10.7, 4.0, 2.6 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 13.8, 8.8, 5.0 Hz, 1H), 2.71 (dt, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H), 2.52 - 2.05 (m, 3H). **^{13}C RMN:** δ 155.17, 150.39, 139.68, 138.23, 128.69, 128.50, 128.04, 126.56, 123.96, 78.17, 75.48, 54.59, 32.33, 29.03. **EMAR ESI^+ :** calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ (M^+): 285.0823, encontrado: 285.0811.

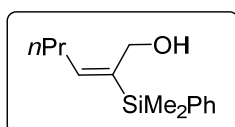
6.13. PROCEDIMIENTO GENERAL DE LA REACCIÓN DE HIDROSILILACIÓN EN ALQUINOS CON DIFERENTES GRUPOS DIRECTORES.



En un tubo Schlenk se introduce CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) y se purga con Argón. A continuación se adiciona tolueno seco (0.7 mL), una disolución de triciclohexil fosfina (20 % en tolueno, 50 μL , 0.022 mmol, 11 mol %) y una disolución de NaOtBu (2M in THF) (12 μL , 0.024 mmol, 12 mol %). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min (proporciona una disolución verdosa). Pasado este tiempo se añade secuencialmente el borosilano (60 μL , 0.22 mmol, 1.1 equiv., cambio de color de la disolución

cambio a marrón oscuro), el correspondiente alquino (0.2 mmol, 1 equiv.) disuelto en tolueno (0.5 mL) y metanol (17 μ L, 0.4 mmol, 2 equiv.) por medio de una aguja. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (observado por TLC, 2-5 h dependiendo del sustrato). Completada la reacción se filtra la sobre Celita®, se lava varias veces con CH_2Cl_2 y el filtrado resultante se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (el eluyente se indica en cada caso) para obtener el correspondiente producto sililado.

(E)-2-(Dimetil(fenil)silil)hex-2-en-1-ol (26a- β)

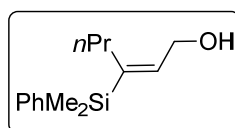


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **26a** (19.6 mg, 0.2 mmol) conduce a la formación de **26a- β** , que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1).

Rendimiento: 20%, mezcla de regioisómeros α/β (43:57).

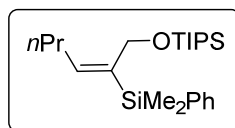
^1H RMN: δ 7.47 (ddt, J = 5.2, 2.9, 1.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.22 (m, 3H), 5.86 (td, J = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.84 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 3H), 0.33 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 144.79, 139.02, 133.87, 128.92, 127.84, 61.05, 30.86, 22.59, 13.80, -2.48. **HRMS (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{OSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 235,1513, encontrado: 235,1518.

(E)-3-(Dimetil(fenil)silil)hex-2-en-1-ol (26a- α)



Rendimiento: 33%. **^1H RMN:** δ 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 4.9, 1.8 Hz, 3H), 6.03 - 5.65 (m, 1H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 - 1.76 (m, 2H), 1.14 - 0.90 (m, 2H), 0.64 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.20 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 142.41, 140.54, 138.35, 133.97, 128.94, 127.72, 59.69, 32.39, 23.55, 14.29, -2.81. **HRMS (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{OSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 235.1513, encontrado: 235.1517.

(E)-((2-(Dimetil(fenil)silil)hex-2-en-1-il)oxi)triisopropilsilano (27a- β)

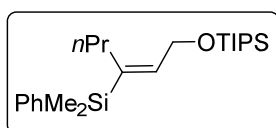


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **27a** (50.8 mg, 0.2 mmol) conduce a la formación de **27a- β** , que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación

por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1). Rendimiento: 22%, mezcla de regioisómeros α/β (38:62).

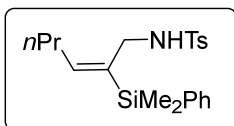
^1H RMN: δ 7.35 (dd, J = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 7.22 - 6.98 (m, 3H), 5.73 - 5.33 (m, 1H), 4.24 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.19 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 23H), 0.70 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.20 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 144.08, 141.50, 135.94, 130.24, 129.20, 64.23, 32.82, 24.41, 19.88, 15.62, 13.84, -0.00. **HRMS (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{OSi}_2$ (M+H) $^+$: 391.2847, encontrado: 391.2841.

(E)-((3-(Dimetil(fenil)silil)hex-2-en-1-il)oxi)triisopropilsilano (27a- α)



Rendimiento: 40%. **^1H RMN:** δ 7.56 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (q, J = 2.6 Hz, 3H), 5.89 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.15 - 1.73 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 21H), 0.72 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.28 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 142.79, 139.26, 138.73, 133.99, 128.78, 127.61, 60.87, 32.60, 23.22, 18.01, 17.95, 14.33, 12.09, -2.77. **HRMS (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{43}\text{OSi}_2$ (M+H) $^+$: 391.2847, encontrado: 391.2843.

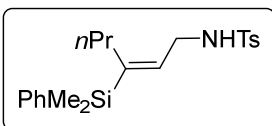
(E)-N-(2-(Dimetil(fenil)silil)hex-2-en-1-il)-4-metilbencenosulfonamida (31a- β)



Seguendo el procedimiento general, la reacción de **31a** (50.3 mg, 0.2 mmol) conduce a la formación de **31a- β** , que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1). Rendimiento: 9%, mezcla de regioisómeros α/β (19:81).

^1H RMN: δ 7.69 - 7.46 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.92 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.91 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.27 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.23 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 147.98, 143.32, 137.78, 136.24, 133.79, 133.48, 129.58, 129.25, 128.01, 127.24, 41.51, 30.72, 22.35, 21.52, 13.73, -3.11. **HRMS (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{SSi}$ (M+H) $^+$: 388.1761, encontrado: 388.1766.

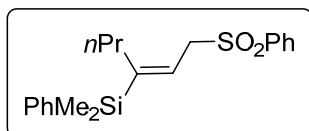
(E)-N-(3-(Dimetil(fenil)silil)hex-2-en-1-il)-4-metilbencenosulfonamida (31a- α)



Rendimiento: 60%. **^1H RMN:** δ 7.67 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.16 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 5H), 5.45 - 5.30 (m, 1H), 4.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 6.2, 1.2

Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.78 (dd, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 2H), 0.92 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 0.54 (td, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 3H), 0.06 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 144.73, 143.44, 137.87, 137.18, 135.38, 133.88, 129.72, 129.04, 127.74, 127.22, 41.15, 32.13, 23.19, 21.52, 14.23, -3.00. **HRMS (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 388.1761, encontrado: 388.1768.

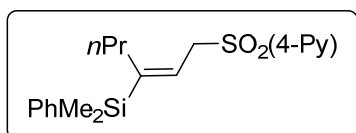
(E)-Dimetil(fenil)(1-(fenilsulfonil)hex-2-en-3-il)silano (32a- β)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **32a** (44.5 mg, 0.2 mmol) conduce a la formación de **32a- β** , que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1). Rendimiento: 22%.

$^1\text{H RMN}$: δ 7.87 - 7.62 (m, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37 - 7.17 (m, 4H), 5.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.71 (m, 2H), 0.95 - 0.79 (m, 2H), 0.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.24 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 150.55, 138.53, 137.42, 133.85, 133.56, 133.03, 129.60, 129.17, 128.93, 128.49, 127.88, 127.78, 126.00, 55.91, 32.07, 22.76, 14.23, 0.00, -2.95. **HRMS (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 360.1448, encontrado: 360.1442.

(E)-4-((3-(Dimetil(fenil)silil)hex-2-en-1-il)sulfonil)piridina (35a- β)

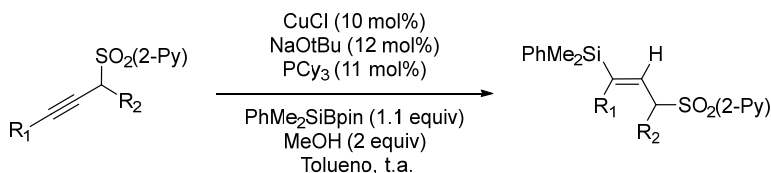


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **35a** (44.6 mg, 0.2 mmol) conduce a la formación de **35a- β** , que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1). Rendimiento: 68%.

$^1\text{H RMN}$: δ 8.68 (bs, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.24 (m, 5H), 5.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.83 - 1.55 (m, 2H), 0.97 - 0.75 (m, 2H), 0.58 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.20 (s, 6H). $^{13}\text{C RMN}$: δ 156.04, 154.22, 153.12, 148.54, 139.29, 136.38, 135.95, 131.55, 131.44, 130.10, 130.05, 126.97, 57.61, 34.37, 24.98, 16.40, -0.85. **HRMS (ESI⁺)**: calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 360.1448, encontrado: 360.1453.

Isómero minoritario (señales diagnósticas) $^1\text{H RMN}$: δ 6.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.22 - 1.01 (m, 2H).

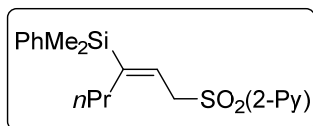
6.14. PROCEDIMIENTO GENERAL DE REACCIÓN DE *B*-SILILACIÓN DE ALQUINOS INTERNOS Y TERMINALES CON EL GRUPO DIRECTOR *N*-2-PIRIDILSULFONILO



En un tubo Schlenk se introduce CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) y se purga con Argón. A continuación se adiciona tolueno seco (0.7 mL), una disolución de triciclohexil fosfina (20 % en tolueno, 50 μ L, 0.022 mmol, 11 mol %) y una disolución de NaOtBu (2M in THF) (12 μ L, 0.024 mmol, 12 mol %). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min (proporciona una disolución verdosa). Pasado este tiempo se añade secuencialmente el borosilano (60 μ L, 0.22 mmol, 1.1 equiv., cambio de color de la disolución cambio a marrón oscuro), la correspondiente 2-piridil propargil sulfona (0.2 mmol, 1 equiv.) disuelta en tolueno (0.5 mL) y metanol (17 μ L, 0.4 mmol, 2 equiv.) por medio de una aguja. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (observado por TLC, 2-5 h dependiendo del sustrato). Completada la reacción se filtra la sobre Celita®, se lava varias veces con CH₂Cl₂ y el filtrado resultante se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (el eluyente se indica en cada caso) para obtener el correspondiente producto sililado.

6.14.1. Alquinos internos

(*E*)-Dimetil(fenil)(1-(fenilsulfonil)-2-Hexen-3-il)silano (**36a**)



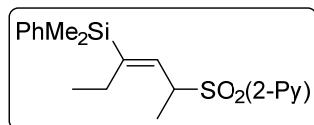
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34a** conduce a la formación de **36a**, que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt

6:1). Rendimiento: 78%, mezcla de regioisómeros α/β (4:96).

¹H RMN : δ 8.51 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.16 - 6.98 (m, 5H), 5.64 - 5.44 (m, 1H), 4.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.85 - 1.64 (m, 2H), 1.01 - 0.77 (m, 2H), 0.56 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.07 (s, 6H). **¹³C RMN**: δ 156.71, 151.03,

150.23, 137.76, 137.51, 133.78, 129.07, 127.72, 127.24, 125.22, 122.97, 52.03, 32.20, 22.99, 14.30, -2.96. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₂₆NO₂SSi (M+H)⁺: 360,1448, encontrado: 360,1454.

(E)-2-((4-(Dimetil(fenil)silil)-3-Hexen-2-il)sulfonil)piridina (36b)

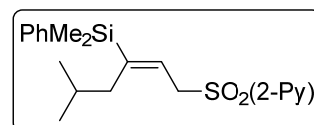


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34b** conduce a la formación de **36b**, que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1).

Rendimiento: 77%, mezcla de regioisómeros α/β (<2:98).

¹H RMN: δ 8.75 (ddd, J = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.14 (m, 5H), 5.68 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.65 (m, 1H), 2.24 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.70 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.31 (s, 3H), 0.28 (s, 3H). **¹³C RMN**: δ 156.49, 150.21, 150.07, 137.57, 137.47, 133.76, 132.55, 129.06, 127.70, 127.09, 123.70, 55.75, 22.88, 14.65, 12.89, -2.93, -3.16. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₁₉H₂₆NO₂SSi (M+H)⁺: 360.1448, encontrado: 360.1441.

(E)-2-((3-(Dimetil(fenil)silil)-5-metil-2-Hexen-1-il)sulfonil)piridina (36c)



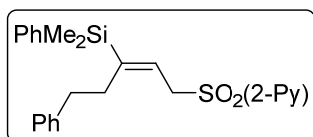
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34c** conduc a la formación de **36c**, que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1).

Rendimiento: 75%, mezcla de regioisómeros α/β (20:80).

¹H RMN: δ 8.71 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.83 (m, 1H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.19 (m, 6H), 5.91 - 5.70 (m, 1H), 4.27 (ddd, J = 10.1, 8.0, 4.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.49 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.18 (d, J = 8.4 Hz, 6H). **¹³C RMN**: δ 147.93, 135.44, 131.41, 126.72, 125.38, 124.89, 123.81, 120.64, 49.96, 36.88, 20.08, -4.92. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₀H₂₈NO₂SSi (M+H)⁺: 374.1605, encontrado: 374.1601.

Isómero minoritario (señales diagnósticas): **¹H RMN**: δ 6.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H).

(E)-2-((3-(Dimetil(fenil)silil)-5-fenil-2-penten-1-il)sulfonyl)piridina (36d)

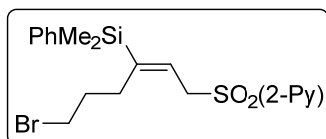


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34d** conduce a la formación de **36d**, que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1). Rendimiento: 73%, mezcla de regioisómeros α/β (6:94).

^1H RMN: δ 8.60 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.86 - 7.65 (m, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 5H), 7.21 - 7.00 (m, 3H), 6.92 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2H), 5.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.21 (m, 4H), 0.25 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 159.09, 152.60, 152.21, 143.69, 140.15, 139.59, 136.21, 131.61, 130.76, 130.70, 130.66, 130.20, 129.63, 128.43, 128.41, 125.21, 54.13, 38.09, 34.60, -0.65. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{SSi}$ (M+H) $^+$: 422.1605, encontrado: 422.1600.

Isómero minoritario (señales diagnósticas): **^1H RMN:** δ 8.00 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 6.3, 1.3$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H).

(E)-2-((6-Bromo-3-(dimetil(fenil)silil)-2-Hexen-1-il)sulfonyl)piridina (36e)

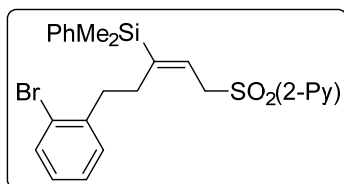


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34e** conduce a la formación de **36e**, que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 67%, mezcla de regioisómeros α/β (5:95).

^1H RMN: δ 8.80 - 8.45 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 9.5, 6.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.21 (m, 5H), 5.72 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 6H). **^{13}C RMN:** δ 156.83, 150.28, 149.55, 137.87, 137.03, 134.13, 133.76, 129.29, 127.87, 127.34, 126.33, 122.81, 52.01, 33.33, 32.30, 28.59, -3.03. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2\text{SSi}$ (M+H) $^+$: 438.0553, encontrado: 438.0559.

Isómero minoritario (señales diagnósticas): **^1H RMN:** δ 6.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.31 - 3.17 (m, 2H), 2.20 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H).

(E)-2-((5-(2-Bromofenil)-3-(dimetil(fenil)silil)-2-penten-1-il)sulfonil)piridina (36f)

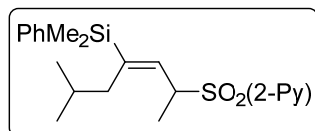


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34f** conduce a la formación de **36f**, que se obtiene como un aceite naranja tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1). Rendimiento: 65%, mezcla de regioisómeros α/β (13:87).

^1H RMN: δ 8.61 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.69 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 5H), 7.21 - 7.01 (m, 2H), 6.98 - 6.76 (m, 2H), 5.71 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.15 (m, J = 4.9 Hz, 4H), 0.25 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 152.21, 143.69, 140.14, 139.59, 136.29, 136.21, 131.61, 130.76, 130.72, 130.66, 130.21, 128.41, 54.15, 38.09, 34.60, -0.65. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{BrNO}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 500.0710, encontrado: 500.0714.

Isómero minoritario (señales diagnósticas): **^1H RMN:** δ 4.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H).

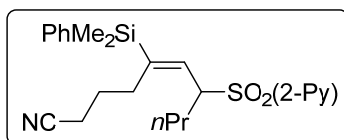
(E)-2-((4-(Dimetil(fenil)silil)-6-metilhept-3-en-2-il)sulfonil)piridina (36g)



Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34g** conduce a la formación de **36g**, que se obtiene como un aceite naranja tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 6:1). Rendimiento: 80%, mezcla de regioisómeros α/β (<2:>98).

^1H RMN: δ 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.77 (m, 1H), 7.80 - 7.62 (m, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 1H), 7.35 - 7.02 (m, 5H), 5.64 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 1.75 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 1.56 - 1.38 (m, 5H), 0.79 - 0.46 (m, 6H), 0.18 (t, J = 1.7 Hz, 6H). **^{13}C RMN:** δ 156.37, 150.26, 148.01, 137.68, 137.45, 134.73, 133.91, 133.71, 129.06, 127.70, 127.01, 123.78, 56.03, 39.27, 27.77, 24.87, 23.17, 21.60, 12.46, -2.50, -2.64. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 388.1761, encontrado: 388.1766.

(E)-5-(Dimetil(fenil)silil)-7-(pyridin-2-ilsulfonil)dec-5-enenitrile (36l)



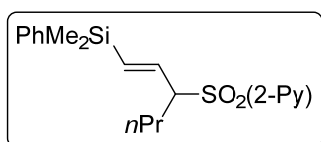
Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34l** conduce a la formación de **36l**, que se

obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 61%, mezcla de regioisómeros α/β (23:77).

^1H RMN: δ 8.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (d, J = 4.1 Hz, 5H), 5.74 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.54 (td, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.25 - 2.05 (m, 3H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 1H), 1.31 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 4H), 0.77 (s, 1H), 0.58 (s, 2H), 0.37 (s, 3H), 0.34 (s, 3H). **^{13}C RMN:** δ 155.59, 149.30, 149.16, 147.57, 136.69, 135.91, 132.67, 132.21, 128.41, 126.96, 126.27, 122.67, 118.07, 59.67, 28.28, 24.15, 19.12, 16.22, 12.93, -3.94. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSi}$ (M+H) $^+$: 427.1870, encontrado: 427.1865.

6.14.2. Alquinos terminales

(*E*)-2-((1-(Dimetil(fenil)silil)hex-1-en-3-il)sulfonil)piridina (**36o**)

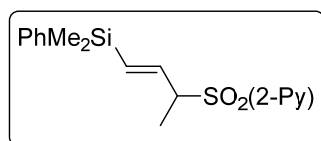


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34o** conduce a la formación de **36o**, que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 70%, mezcla de regioisómeros

α/β (<2:>98).

^1H RMN: δ 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.74 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.22 - 6.91 (m, 5H), 5.64 (dd, J = 18.6, 8.2 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 11.4, 8.1, 3.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.58 (m, 1H), 1.43 - 1.23 (m, 1H), 1.23 - 1.05 (m, 1H), 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **^{13}C RMN:** δ 156.28, 149.99, 139.79, 138.59, 137.39, 134.13, 134.13, 133.60, 129.17, 127.79, 127.06, 123.70, 68.15, 27.45, 19.90, 13.65, -2.94, -3.14. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{SSi}$ (M+H) $^+$: 360.1448, encontrado: 360.1457.

(*E*)-2-((4-(Dimetil(fenil)silil)but-3-en-2-il)sulfonil)piridina (**36p**)

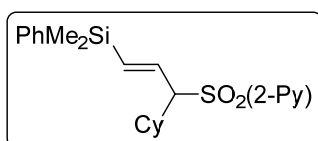


Siguiendo el procedimiento general, la reacción de **34p** conduce a la formación de **36p**, que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 73%, mezcla de regioisómeros

α/β (<2:>98).

^1H RMN (300 MHz, C_6D_6): δ 8.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.06 (m, 5H), 6.78 (td, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 7.1, 4.7 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 18.6, 7.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 4.59 - 4.29 (m, 1H), 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.11 (d, J = 5.7 Hz, 6H). **^{13}C RMN** (76 MHz, C_6D_6) δ 157.67, 149.66, 140.56, 137.84, 137.14, 137.03, 134.07, 129.39, 126.33, 123.14, 62.28, 12.03, -2.89, -2.99. **EMAR (ESI $^+$)**: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 332,1135, encontrado: 332,1131.

(E)-2-((1-Ciclohexil-3-(dimetil(fenil)silil)alil)sulfonil)piridina (36q)

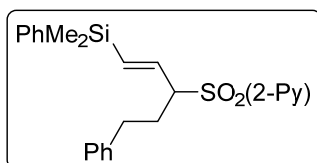


Seguendo el procedimiento general, la reacción de **34q** conduce a la formación de **36q**, que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 82%, mezcla de regioisómeros

α/β (<2:>98).

^1H RMN: δ 8.53 (dt, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.73 (dt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 5H), 5.83 (dd, J = 18.5, 9.9 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 1.99 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.61 (m, 4H), 1.21 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.07 - 0.84 (m, 4H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **^{13}C RMN**: δ 156.79, 149.97, 140.41, 137.46, 137.34, 137.06, 133.57, 129.15, 127.77, 126.79, 123.39, 73.21, 35.97, 32.02, 29.31, 26.31, 26.05, 25.98, -2.89, -3.12. **EMAR (ESI $^+$)**: calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{SSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 400.1761, encontrado: 400.1754.

(E)-2-((1-(Dimetil(fenil)silil)-5-fenilpent-1-en-3-il)sulfonil)piridina (36r)



Seguendo el procedimiento general, la reacción de **34r** conduce a la formación de **36r**, que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 77%, mezcla de regioisómeros

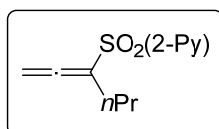
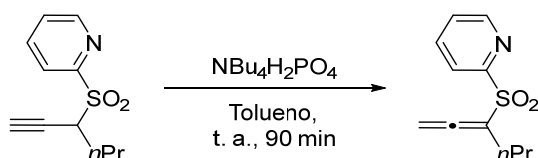
α/β (10:90).

^1H RMN: δ 8.48 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.6, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.18 - 6.98 (m, 7H), 7.02 - 6.83 (m, 3H), 5.66 (dd, J = 18.5, 8.4 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 3.98 (td, J =

8.2, 4.3 Hz, 1H), 2.61 (td, $J = 8.1, 3.7$ Hz, 1H), 2.54 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 1.90 (m, 1H), 0.04 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). **^{13}C RMN:** δ 156.21, 150.07, 140.57, 140.08, 138.17, 137.42, 137.31, 133.63, 129.23, 128.54, 128.48, 127.83, 126.97, 126.33, 123.71, 67.66, 32.51, 27.08, -2.98, -3.14. **EMAR (ESI⁺):** calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{SSi}$ (M+H)⁺: 422.1605, encontrado: 422.1600.

Isómero minoritario (señales diagnósticas): **^1H RMN:** δ 6.81 - 6.63 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.23 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 0.20 (s, 6H).

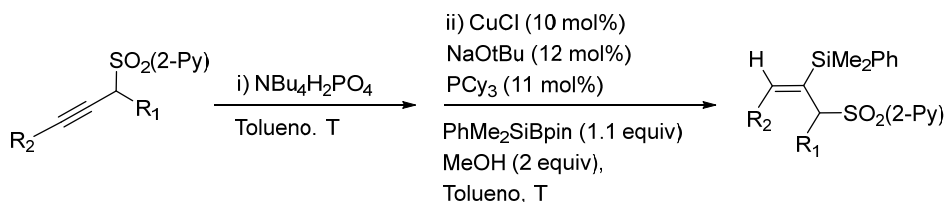
6.15. SÍNTESIS DE 2-(HEXA-1,2-DIEN-3-ILSULFONIL)PIRIDINA (37o)



En un tubo Schlenk se introduce la propargil sulfona **34o** (0.2 mmol, 1 equiv.) y se purga el tubo con vacío/Argón. A continuación se añade tolueno seco (1 mL) y $(\text{NBu}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ (67.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que no se observa producto de partida por TLC (90 min). Pasado este tiempo, la disolución resultante se diluye con disolución saturada de NH_4Cl y las dos fases existentes se separaron. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra hasta sequedad. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1) para obtener **35o** como un aceite rojo. Rendimiento: 90%

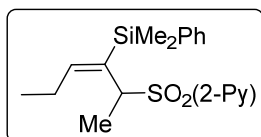
^1H RMN: δ 8.68 (dd, $J = 4.7, 1.5$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 1.43 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **EMAR (ESI⁺):** calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Si}$ (M)⁺: 223.0667, encontrado: 223.0661.

6.16. PROCEDIMIENTO GENERAL DE REACCIÓN α -SILILACIÓN DE ALQUINOS INTERNOS Y TERMINALES CON EL GRUPO DIRECTOR N-2-PIRIDILSULFONILO.



En un tubo Schlenk se introduce la propargil sulfona correspondiente (0.2 mmol, 1 equiv.) y se purga el tubo con vacío/Argón. A continuación se añade tolueno seco (1 mL) y $(\text{NBu}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$ (67.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente (alquinos terminales) o 50 °C (alquinos internos) durante una hora. En otro tubo Schlenk se introduce CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) y se purga con Argón. A continuación se adiciona tolueno seco (0.7 mL), una disolución de triciclohexil fosfina (20 % en tolueno, 50 μL , 0.022 mmol, 11 mol %) y una disolución de NaOtBu (2M in THF) (12 μL , 0.024 mmol, 12 mol %). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min (proporciona una disolución verdosa). Pasado este tiempo, la disolución resultante se transfiere al primer Schlenk, y entonces se añade secuencialmente el borosilano (60 μL , 0.22 mmol, 1.1 equiv., cambio de color de la disolución cambio a marrón oscuro) y metanol (17 μL , 0.4 mmol, 2 equiv.) por medio de una aguja. La mezcla de reacción se mantiene agitando a temperatura ambiente (alquinos terminales) o 50 °C (alquinos internos) hasta la desaparición del producto de partida (observado por TLC). Completada la reacción se filtra sobre Celita®, se lava varias veces con CH_2Cl_2 y el filtrado resultante se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (el eluyente se indica en cada caso) para obtener el correspondiente producto sililado.

(E)-2-((3-(Dimetil(fenil)silil)-3-Hexen-2-il)sulfonil)piridina (**38b**)

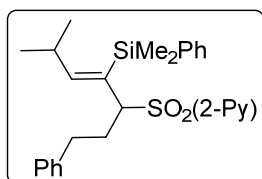


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34b** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38b**, que se obtiene como una aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 65%, mezcla de rotámeros (93:7).

¹H RMN: δ 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 5.2, 1.9 Hz, 3H), 6.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.84 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.05 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.43 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 157.59, 154.82, 150.53, 139.92, 137.99, 134.44, 134.08, 130.99, 129.14, 128.16, 128.01, 127.24, 123.72, 58.47, 23.80, 14.78, 13.92, -0.00, -0.46. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₉H₂₆NO₂SSi (M+H)⁺: 360.1448, encontrado: 360.1444.

Rotámero minoritario (señales diagnósticas): **¹H RMN:** δ 6.54 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.89 (m, 2H).

(E)-2-((4-(Dimetil(fenil)silil)-7-metil-1-fenil-4-octen-3-il)sulfonil)piridina (38h)

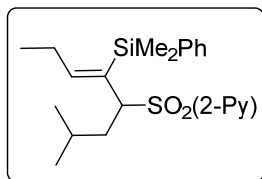


Seguendo el procedimiento general la reacción de **34h** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38h**, que se obtiene como una aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 57%, mezcla de rotámeros (87:13)

¹H RMN: δ 8.65 (dt, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 3H), 7.51 - 7.36 (m, 5H), 7.25 (dd, J = 5.3, 2.0 Hz, 5H), 6.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.84 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.36 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.96 (m, 1H), 1.65 (dt, J = 9.1, 6.1 Hz, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 2H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 0.44 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 157.21, 151.99, 150.16, 139.30, 137.71, 134.15, 134.04, 133.70, 132.15, 128.85, 127.68, 126.96, 123.26, 58.06, 44.79, 32.16, 26.34, 14.47, -0.48, -0.93. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₈H₃₆NO₂SSi (M+H)⁺: 478.2231, encontrado: 478.2239.

Rotámero minoritario (señales diagnósticas): **¹H RMN:** δ 7.96 (m, 1H), 6.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 2H).

(E)-2-((5-(Dimetil(fenil)silil)-2-metil-5-Nonen-4-il)sulfonil)piridina (38i)

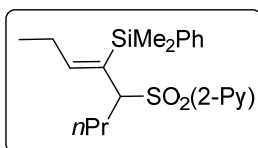


Seguendo el procedimiento general la reacción de **34i** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38i**, que se obtiene como una aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 57%, mezcla de rotámeros (92:8)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.87 - 8.65 (m, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.49 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dt, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 3H), 6.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 11.5, 3.7 Hz, 1H), 2.18 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 1H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.14 - 1.01 (m, 1H), 0.83 (t, *J* = 7.0 Hz, 9H), 0.61 (s, 3H), 0.55 (s, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃): δ 157.02, 153.99, 150.05, 139.94, 137.47, 134.20, 130.70, 128.71, 127.75, 127.58, 126.83, 123.68, 61.92, 34.68, 31.34, 25.64, 23.27, 22.25, 20.99, 13.79, 0.61, -0.19. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₃H₃₃NO₂SSi (M)⁺: 415.2001, encontrado: 415.2006.

Rotámero minoritario (señales diagnósticas) (señales diagnósticas): **¹H RMN**: δ 8.11 - 8.00 (m, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.50 (m, 1H).

(*E*)-2-((5-(Dimetil(fenil)silil)-5-Nonen-4-il)sulfonil)piridina (**38j**)

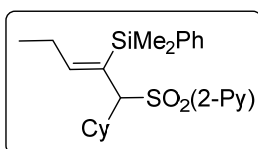


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34j** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38b**, que se obtiene como una aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 66%, mezcla de rotámeros (91:9)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.92 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.18 - 1.87 (m, 3H), 1.86 - 1.65 (m, 1H), 1.46 - 1.09 (m, 4H), 0.99 - 0.74 (m, 6H), 0.60 (s, 3H), 0.54 (s, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 153.95, 150.05, 137.52, 134.19, 133.93, 128.85, 128.72, 127.74, 127.56, 126.84, 123.51, 63.23, 31.19, 28.10, 22.25, 22.17, 20.46, 13.79, 13.65, 13.59, 0.57, -0.38. **EMAR (ESI⁺)**: calculado para C₂₂H₃₁NO₂SSi (M)⁺: 401,1845, encontrado: 401,1848.

Rotámero minoritario (señales diagnósticas): **¹H RMN**: δ 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.51 (dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz, 1H).

(*E*)-2-((1-Ciclohexil-2-(dimetil(fenil)silil)-2-Hexen-1-il)sulfonil)piridina (**38k**)



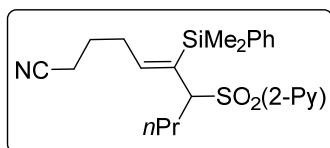
Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34k** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38k**, que se obtiene como una aceite amarillo tras purificación por

cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 69%, mezcla de rotámeros (80:20)

^1H RMN δ 8.81 - 8.46 (m, 1H), 7.74 - 7.47 (m, 2H), 7.49 - 7.23 (m, 6H), 6.12 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.81 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 1.39 - 0.92 (m, 6H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.63 (s, 3H), 0.53 (s, 3H). **^{13}C RMN:** δ 158.70, 153.03, 149.60, 139.90, 137.40, 134.45, 134.29, 131.85, 128.66, 127.64, 127.52, 126.47, 122.02, 68.50, 36.86, 32.51, 32.28, 31.41, 26.08, 26.05, 26.02, 22.27, 13.93, 0.72, -0.48. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{SSi}$ (M) $^+$: 441,2158, encontrado: 441,2155.

Rotámero minoritario (señales diagnósticas) (señales diagnósticas): **^1H RMN:** δ 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 10.5 Hz, 1H).

(*E*)-6-(Dimetil(fenil)silil)-7-(piridin-2-ilsulfonil)-5-decenonitrilo (**38l**)



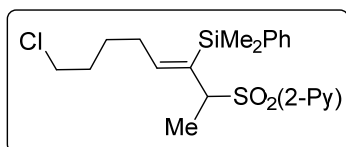
Si siguiendo el procedimiento general la reacción de **34l** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38l**, que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 57%,

mezcla de rotámeros (94:6)

^1H RMN: δ 8.64 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.79 - 7.60 (m, 2H), 7.52 - 7.33 (m, 3H), 7.25 (dd, J = 5.7, 1.7 Hz, 3H), 6.00 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.11 (d, J = 38.9 Hz, 4H), 1.95 - 1.38 (m, 4H), 1.21 - 0.86 (m, 2H), 0.64 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.54 - 0.07 (m, 6H). **^{13}C RMN:** δ 150.69, 150.06, 139.20, 137.69, 134.01, 133.78, 133.35, 128.87, 127.84, 127.59, 126.94, 123.00, 119.23, 62.90, 28.70, 28.12, 24.78, 20.38, 16.59, 13.46, 0.00, -0.55. **EMAR (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{SSi}$ (M) $^+$: 426.1797, encontrado: 426.1790.

Rotámero minoritario (señales diagnósticas) (señales diagnósticas): **^1H RMN:** δ 7.98 - 7.87 (m, 1H), 6.44 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H).

(*E*)-2-((8-Cloro-3-(dimetil(fenil)silil)-3-octen-2-il)sulfonil)piridina (**38m**)



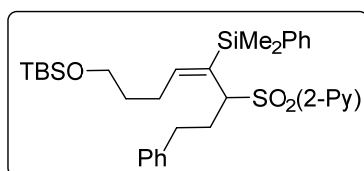
Si siguiendo el procedimiento general la reacción de **34m** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38m**, que se obtiene como un aceite amarillo

tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 49%, mezcla de rotámeros (91:9)

¹H RMN: δ 8.82 - 8.53 (m, 1H), 7.81 - 7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.31 (m, 3H), 7.25 (q, *J* = 2.8 Hz, 3H), 6.06 (dd, *J* = 8.2, 5.99 Hz, 1H), 4.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.21 - 1.95 (m, 1H), 1.87 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.38 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 7.22 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 5H), 0.44 (d, *J* = 4.7 Hz, 6H). **¹³C RMN:** δ 157.22, 152.08, 150.24, 139.80, 137.72, 134.15, 132.37, 128.85, 127.87, 127.71, 126.97, 123.48, 58.40, 38.71, 28.51, 22.58, 22.19, 14.24, 0.00, -0.65. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₁H₂₈ClNO₂SSi (M)⁺: 421,1299, encontrado: 421,1292.

Rotámero minoritario (señales diagnósticas) (señales diagnósticas): **¹H RMN:** δ 7.99 - 7.89 (m, 1H), 6.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H).

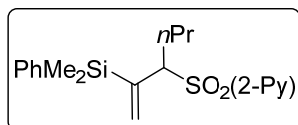
(*E*)-2-((9-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-5-(dimetil(fenil)silil)5-nonen-4-il)sulfonil)piridina (**38n**)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34n** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38n**, que se obtiene como una aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 57%, mezcla de rotámeros (98:2)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.29 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.10 - 4.85 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.54 - 2.37 (m, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.61 (m, 1H), 1.48 - 1.23 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.62 (d, *J* = 16.2 Hz, 4H), 0.07 (s, 6H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 156.99, 154.04, 150.06, 140.22, 139.73, 137.52, 134.20, 130.68, 128.83, 128.44, 128.29, 127.70, 126.83, 126.20, 123.44, 62.77, 62.48, 33.07, 32.10, 27.91, 26.01, 25.72, 18.39, 0.54, -0.26, -5.25. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₈H₄₆NO₃SSi (M+H)⁺: 532,2731, encontrado: 532,2739.

2-((2-(Dimetil(fenil)silil)-1-Hexen-3-il)sulfonil)piridina (**38o**)

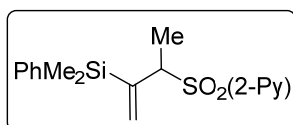


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34o** (44.66 mg, 0.2 mmol) conduce a la formación de **38k**, que se obtiene como una aceite incoloro tras

purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 83%

¹H RMN: δ 8.60 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.97 - 7.62 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 3H), 7.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.76 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.14 (dt, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 0.95 (dd, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 0.63 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.31 (s, 3H), 0.30 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 154.59, 147.82, 135.35, 134.68, 131.79, 126.91, 125.45, 124.76, 121.24, 61.64, 29.01, 17.61, 11.39, -4.89. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₉H₂₆NO₂SSi (M+H)⁺: 360,1448, encontrado: 360,1441.

2-((3-(Dimetil(fenil)silil)-3-buten-2-il)sulfonil)piridina (**38p**)

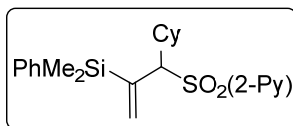


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34p** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38p**, que se obtiene como una aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt

9:1). Rendimiento: 70%.

¹H RMN: δ 8.79 - 8.34 (m, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (td, J = 5.5, 2.4 Hz, 3H), 6.15 (dd, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 5.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.16 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 156.80, 150.19, 143.52, 137.60, 136.92, 134.10, 134.01, 129.29, 127.87, 127.02, 123.58, 58.60, 15.73, -2.80, -2.99. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₁₇H₂₂NO₂SSi (M+H)⁺: 332,1135, encontrado: 332,1141.

2-((1-Ciclohexil-2-(dimetil(fenil)silil)allil)sulfonil)piridina (**38q**)

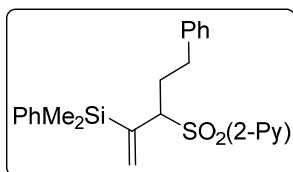


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34q** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38q**, que se obtiene como una aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt

9:1). Rendimiento: 72%

¹H RMN: δ 8.69 (s, 1H), 8.03 - 7.73 (m, 2H), 7.55 - 7.16 (m, 6H), 6.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.36 - 0.83 (m, 5H), 0.34 (s, 3H), 0.30 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 160.87, 152.33, 144.06, 139.95, 139.41, 137.87, 136.43, 131.54, 130.11, 129.11, 125.20, 70.19, 41.58, 34.22, 33.10, 28.81, 28.67, 28.33. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₂H₃₀NO₂SSi (M+H)⁺: 400,1761, encontrado: 400,1768.

2-((2-(Dimetil(fenil)silil)-5-fenil-1-penten-3-il)sulfonil)piridina (**38r**)

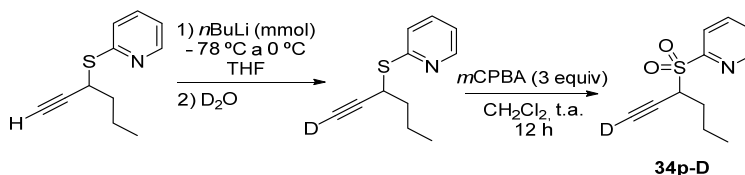


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34r** (0.2 mmol) conduce a la formación de **38r**, que se obtiene como una aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano:AcOEt 9:1). Rendimiento: 79%

¹H RMN: δ 8.47 (dt, J = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 3H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 6.98 (dd, J = 10.6, 6.9 Hz, 3H), 6.82 - 6.64 (m, 2H), 6.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.34 (td, J = 9.7, 5.6 Hz, 1H), 2.19 - 1.84 (m, 2H), 0.68 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 0.20 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 156.96, 150.15, 142.06, 140.51, 137.66, 137.06, 135.27, 134.17, 129.33, 128.41, 128.22, 127.89, 127.04, 126.13, 123.54, 63.61, 32.71, 30.91, -2.49, -2.68. **EMAR (ESI⁺):** calculado para C₂₄H₂₇NO₂SSi (M)⁺: 421,1532, encontrado: 421,1538.

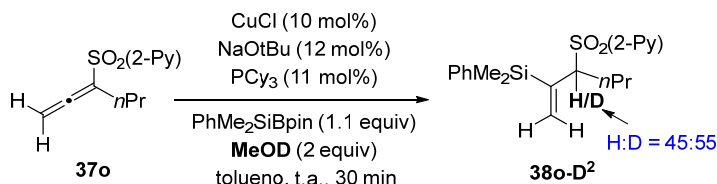
6.17. ESTUDIOS DE MARCAJE ISOTÓPICO

a) Síntesis del 2-((1-Hexin-3-il-1-*d*)sulfonil)piridina (**34p-D**)



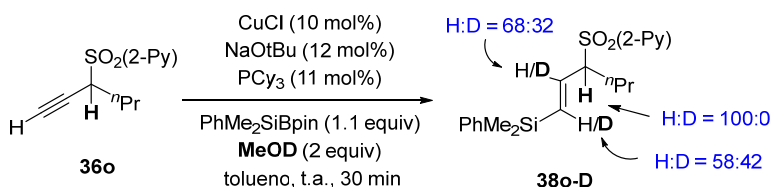
Sobre una disolución del 2-(1-Hexin-3-iltio)piridina (1.02 g, 5.36 mmol) en THF seco (25 mL) enfriada a - 78 °C se adiciona una disolución de *n*BuLi (2.5 M en hexano 2.36 mL, 5.89 mmol). La mezcla de reacción se deja agitando durante 30 min a 0 °C. Pasado este tiempo se adiciona oxido de deuterio (10 mL). La fase orgánica se extrae con AcOEt (20 mL), se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido sin purificar se trata con *m*CPBA (2.77g, 16.08 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Tras 4 h de reacción se concentra a presión reducida y tras una columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 2:1), se obtiene el producto **34p-D** como sólido marrón. Rendimiento: 77% (96% de incorporación de ²H).

6.17.1. Reacción de hidrosililación de la 2-(1,2-Hexadien-1-ilsulfonil)piridina (37o) con MeOD



En un tubo Schlenk se introduce CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) y se purga con Argón. A continuación se adiciona tolueno seco (0.7 mL), una disolución de triciclohexil fosfina (20 % en tolueno, 50 µL, 0.022 mmol, 11 mol %) y una disolución de NaOtBu (2M in THF) (12 µL, 0.024 mmol, 12 mol %). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min (proporciona una disolución verdosa). A continuación se añadieron secuencialmente la alenil sulfona **37o** (1 equiv.), el borosilano (60 µL, 0.22 mmol, 1.1 equiv.) y metanol (17 µL, 0.4 mmol, 2 equiv.) por medio de una aguja. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (observado por TLC). Completada la reacción se filtra la sobre Celita®, se lava varias veces con CH₂Cl₂ y el filtrado resultante se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 85:15) para obtener la (*E*)-2-((1-(dimetil(fenil)silil)-3-(²H)-1-Hexen-3-il)sulfonil)piridina **38o-D²** como un aceite incoloro. Rendimiento: 78%, (55% ²H incorporación).

6.17.2. Reacción de hidrosililación de la 2-(2-Hexin-1-ilsulfonil)piridina (36o) con MeOD

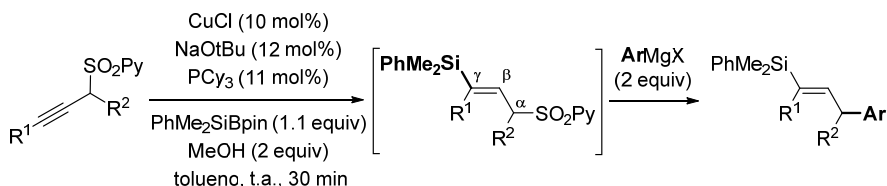


En un tubo Schlenk se introduce CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) y se purga con Argón. A continuación se adiciona tolueno seco (0.7 mL), una disolución de triciclohexil fosfina (20 % en tolueno, 50 µL, 0.022 mmol, 11 mol %) y una disolución de NaOtBu (2M en THF) (12 µL, 0.024 mmol, 12 mol %). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min (proporciona una disolución verdosa). Pasado este tiempo se añade secuencialmente el

borosilano (60 μL , 0.22 mmol, 1.1 equiv., cambio de color de la disolución cambio a marrón oscuro), la 2-piridil propargil sulfona **36o** (0.2 mmol, 1 equiv.) disuelta en tolueno (0.5 mL) y metanol (17 μL , 0.4 mmol, 2 equiv.) por medio de una aguja. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (observado por TLC, 2-5 h dependiendo del sustrato). Completada la reacción, se filtra la sobre Celita®, se lava varias veces con CH_2Cl_2 y el filtrado resultante se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (ciclohexano:AcOEt 6:1) para obtener la (*E*)-2-((1-(^2H)-1-(dimetil(fenil)silil)-2-(^2H)-1-Hexen-3-il)sulfonil)piridina **36oD** como un aceite incoloro. Rendimiento: 71%, (55% ^2H incorporación en posición 1 y 32% ^2H incorporación en posición 2).

6.18. Procedimiento general para la sililación/sustitución alílica “one-pot” catalizada por cobre con reactivos de Grignard

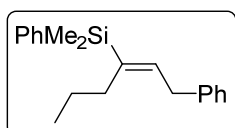
6.18.1. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de β -sililación



En un tubo Schlenk se introduce CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) y se purga con Argón. A continuación se adiciona tolueno seco (0.7 mL), una disolución de triciclohexil fosfina (20 % en tolueno, 50 μL , 0.022 mmol, 11 mol %) y una disolución de NaOtBu (2M in THF) (12 μL , 0.024 mmol, 12 mol %). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min (proporciona una disolución verdosa). Pasado este tiempo se añade secuencialmente el borosilano (60 μL , 0.22 mmol, 1.1 equiv., cambio de color de la disolución cambio a marrón oscuro), la correspondiente 2-piridil propargil sulfona (0.2 mmol, 1 equiv.) disuelta en tolueno (0.5 mL) y metanol (17 μL , 0.4 mmol, 2 equiv.) por medio de una aguja. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (observado por TLC, 2-5 h dependiendo del sustrato). Entonces, sobre la mezcla de reacción se adiciona gota a gota el reactivo de Grignard correspondiente (0.4 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Después se diluye con una disolución saturada de NH_4Cl (3 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL). La fase orgánica se lava varias veces con agua (3 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad. El crudo de

reacción se purifica por columna cromatográfica (el eluyente se indica en cada caso) para obtener el correspondiente producto sililado.

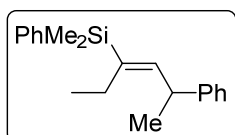
(E)-Dimetil(fenil)(1-fenil-2-Hexen-3-il)silano (40a)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34a** (44.6 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40a** que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 71%

^1H RMN: δ 7.48 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 4H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 7.07 - 6.85 (m, 3H), 5.83 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17 - 1.87 (m, 2H), 1.27 - 0.94 (m, 2H), 0.69 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.19 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 141.06, 140.25, 140.17, 139.08, 133.98, 128.77, 128.47, 128.42, 127.64, 125.84, 34.85, 32.24, 23.42, 14.49, -2.58. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Si}$ (M+H) $^+$: 295,1877, encontrado: 295,1874.

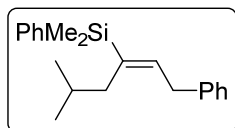
(E)-Dimetil(fenil)(5-fenil-3-Hexen-3-il)silano (40b)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34b** (44.6 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40b** que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 75%

^1H RMN: δ 7.50 - 7.36 (m, 2H), 7.28 - 7.14 (m, 7H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.85 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 1H), 2.28 - 2.01 (m, 2H), 1.27 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.79 - 0.64 (m, 3H), 0.27 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 146.46, 146.28, 138.98, 134.02, 128.73, 128.39, 127.62, 126.97, 125.82, 37.93, 22.88, 22.38, 15.07, -2.55, -2.61. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Si}$ (M+H) $^+$: 295,1877, encontrado: 295,1879.

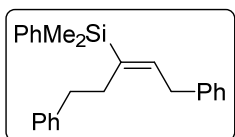
(E)-Dimetil(fenil)(5-metil-1-fenil-2-Hexen-3-il) silano (40c)



Seguendo el procedimiento general la reacción de **34c** (47.4 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40c** que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 60%

^1H RMN: δ 7.33 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 3H), 7.06 - 6.94 (m, 3H), 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.89 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 1.92 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.65 - 1.41 (m, 1H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.00 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 143.18, 140.67, 137.69, 134.01, 128.68, 128.60, 128.01, 127.56, 125.58, 38.07, 35.35, 28.66, 22.50, -2.55. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{Si}$ (M+H) $^+$: 309,2033, encontrado: 309,2033.

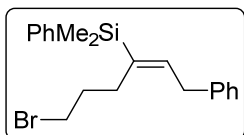
(E)-Dimetil(fenil)(1,5-difenil-2-penten-3-il) silano (40d)



Seguendo el procedimiento general la reacción de **34d** (57 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40d** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 62%

^1H RMN: δ 7.55 - 7.34 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 3H), 6.95 - 6.80 (m, 2H), 5.91 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 4H), 0.25 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 142.32, 140.80, 139.47, 134.04, 128.94, 128.46, 128.29, 128.26, 127.76, 125.91, 125.78, 36.37, 34.80, 32.40, -2.71. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{Si}$ (M+H) $^+$: 357,2033, encontrado: 357,2039.

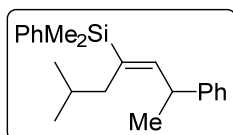
(E)-Dimetil(fenil)(6-bromo-1-fenil-2-Hexen-3-il) silano (40e)



Seguendo el procedimiento general la reacción de **34e** (60.2 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40e** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 66%

^1H RMN: δ 7.67 - 7.48 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 3H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.6, 5.3 Hz, 3H), 6.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.26 - 1.86 (m, 3H), 1.71 (m, 1H), 1.56 (m, 3H), 0.36 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 146.66, 140.21, 138.61, 137.98, 133.94, 128.84, 128.34, 127.81, 127.72, 125.97, 43.35, 32.42, 26.82, 21.67, -3.53. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrSi}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 373,0982, encontrado: 373,0988.

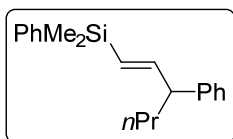
(E)-Dimetil(fenil)(6-metil-2-fenil-3-hepten-4-il) silano (40g)



Seguendo el procedimiento general la reacción de **34g** (50.2 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μL , 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μL , 0.4 mmol) conduce a la formación de **40g** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 71%.

^1H RMN: δ 7.61 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 4H), 6.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 2.11 (td, J = 7.2, 6.7, 1.1 Hz, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.79 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 6H), 0.35 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 149.48, 148.39, 141.37, 138.66, 135.94, 130.67, 130.36, 129.58, 128.98, 127.79, 41.39, 40.11, 30.25, 24.86, 24.53, 24.14, 0.00, -0.12. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 323,2190, encontrado: 323,2198.

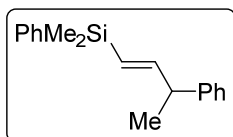
(E)-Dimetil(fenil)(3-fenil-1-hexen-1-il)silano (40o)



Seguendo el procedimiento general la reacción de **34o** (39 mg, 0.2 mmol) (mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μL , 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μL , 0.4 mmol) conduce a la formación de **40o** que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 78%

^1H RMN: δ 7.42 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 - 6.97 (m, 3H), 6.16 (dd, J = 18.6, 7.0 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 18.6, 1.3 Hz, 1H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.53 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.23 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 154.48, 146.83, 141.64, 136.76, 136.26, 131.23, 130.79, 130.49, 130.21, 130.12, 129.83, 129.06, 128.46, 54.65, 40.07, 23.11, 16.46, 0.04, 0.00. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 295,1877, encontrado: 295,1885.

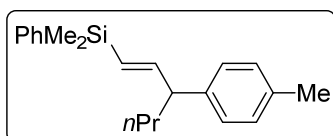
(E)-Dimetil(fenil)(3-fenil-1-buten-1-il)silano (40p)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34p** (44.6 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40p** que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 82%

^1H RMN: δ 7.52 - 7.32 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 6.17 (dd, J = 18.7, 5.9 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 18.6, 1.6 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.20 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 155.13, 147.87, 141.62, 136.26, 131.27, 130.84, 130.14, 129.84, 128.52, 128.16, 47.98, 23.11, -0.00. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 267,1564, encontrado: 267,1569.

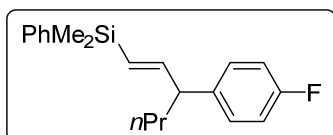
(E)-Dimetil(fenil)(3-(*p*-tolil)hex-1-en-1-il)silano (40o₁)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34o** (39 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de *p*-tolilmagnesio (77.6 mg, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40o₁** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 71%

^1H RMN: δ 7.67 - 7.47 (m, 2H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 7.13 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 6.26 (dd, J = 18.6, 6.9 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 18.6, 1.4 Hz, 1H), 3.33 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.71 (q, J = 9.2, 7.9 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.50 - 0.20 (m, 6H). **^{13}C RMN:** δ 154.73, 143.78, 141.71, 137.90, 136.79, 136.26, 131.49, 131.21, 130.10, 130.08, 128.73, 54.22, 40.08, 23.45, 23.12, 16.47, 0.04, -0.00. **EMAR ESI $^+$:** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 309,2033, encontrado: 309,2037.

(E)-(3-(4-Fluorofenil)-1-hexen-1-il)dimetil(fenil)silano (40o₂)

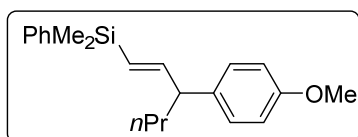


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34o** (39 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de (4-fluorofenil)magnesio (79.2 mg, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40o₂** que se obtiene como un aceite amarillo tras

purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 79%

¹H RMN: δ 7.38 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 4.4, 2.1 Hz, 3H), 7.07 - 6.95 (m, 2H), 6.87 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.07 (dd, J = 18.6, 6.8 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 18.6, 1.3 Hz, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.45 (m, 2H), 1.28 - 0.99 (m, 2H), 0.78 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.19 (s, 6H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 163.77 (d, J = 243.7 Hz), 154.29, 142.40 (d, J = 3.2 Hz), 141.53, 136.26, 131.55 (d, J = 7.7 Hz), 131.32, 130.18, 129.31, 117.56 (d, J = 21.0 Hz), 53.79, 40.09, 23.09, 16.46, 0.02. EMAR ESI⁺: calculado para C₂₀H₂₆FSi (M+H)⁺: 313,1782, encontrado: 313,1789.

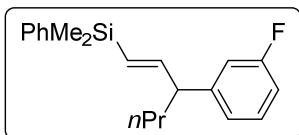
(E)-(3-(4-Metoxifenil)-1-hexen-1-il)dimetil(fenil)silano (40o₃)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34o** (39 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (84 mg, 0.4 mmol), conduce a la formación de **40o₃** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 67%

¹H RMN (300 MHz, Acetona-*d*₆): δ 7.41 (td, J = 6.1, 3.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.17 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.13 (dd, J = 18.6, 6.8 Hz, 1H), 5.67 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.49 (m, 2H), 1.16 (dd, J = 13.4, 6.1 Hz, 2H), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.23 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 160.29, 154.85, 141.68, 138.84, 136.24, 131.21, 131.07, 130.14, 130.10, 128.58, 116.58, 116.17, 57.63, 53.68, 40.08, 23.10, 16.46, 0.04, -0.00. EMAR ESI⁺: calculado para C₂₁H₂₉OSi (M+H)⁺: 325,1982, encontrado: 325,1986.

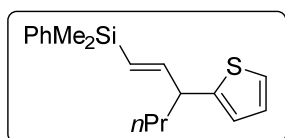
(E)-Dimetil(fenil)(3-(3-fluorofenil)-1-Hexen-1-il) silano (40o₄)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34o** (39 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (79.2 mg, 0.4 mmol), conduce a la formación de **40o₄** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 74

¹H RMN: δ 7.53 (dd, J = 6.7, 3.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 6.95 (dd, J = 22.2, 8.8 Hz, 5H), 6.21 (dd, J = 18.7, 7.0 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.35 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 139.08, 133.62, 133.57, 129.66, 128.91, 128.85, 128.30, 127.69, 127.66, 125.42, 124.68, 34.91, 23.05, 21.60, 13.62, -3.27, -3.40. **EMAR ESI⁺:** calculado para C₂₀H₂₆FSi (M+H)⁺: 313,1782, encontrado: 313,1785.

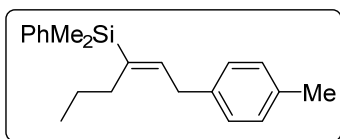
(*E*)-Dimetil(fenil)(3-(thiophen-2-il)-1-Hexen-1-il)silano (**40o_s**)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34o** (39 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de (2-tiofenil)magnesio (74.4 mg, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40o_s** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 75%,

¹H RMN: δ 7.60 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 18.4, 7.3 Hz, 1H), 5.79 - 5.57 (m, 1H), 3.63 - 3.33 (m, 1H), 1.62 (q, J = 7.9 Hz, 2H), 1.27 - 1.12 (m, 2H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.20 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 153.49, 150.77, 141.40, 136.28, 131.30, 130.15, 130.04, 129.00, 125.80, 125.59, 49.89, 40.94, 23.01, 16.35, 0.00, -0.03. **EMAR ESI⁺:** calculado para C₁₈H₂₅SSi (M+H)⁺: 301,1441, encontrado: 301,1448.

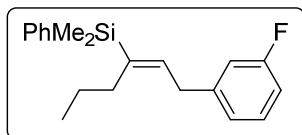
(*E*)-Dimetil(fenil)(1-(*p*-tolil)-2-Hexen-3-il)silano (**40a₁**)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34a** (44.6 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de *p*-tolilmagnesio (77.6 mg, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40a₁**, que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 61%.

¹H RMN: δ 7.50 (ddd, J = 9.1, 6.8, 4.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 4.3, 2.1 Hz, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 6.94 (m, 4H), 5.98 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (dd, J = 9.6, 6.7 Hz, 2H), 1.43 - 1.15 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.35 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 140.50, 139.93, 139.13, 137.94, 135.28, 133.97, 129.42, 129.10, 128.73, 128.33, 127.62, 126.80, 34.40, 32.20, 23.42, 20.99, 14.47, -2.60. **EMAR ESI⁺:** calculado para C₂₁H₂₉Si (M+H)⁺: 309,2033, encontrado: 309,2038.

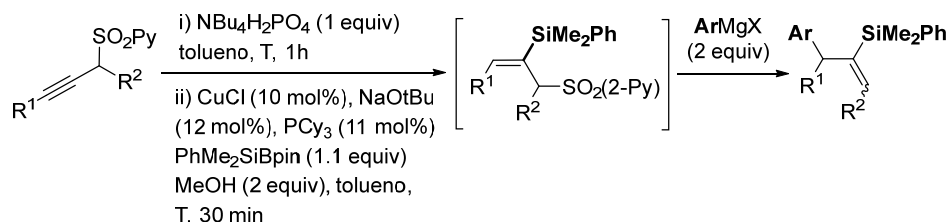
(E)-Dimetil(fenil)(1-(3-fluorofenil)-2-Hexen-3-il) silano (**40a₄**)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34a** (44.6 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de (3-fluorofenil)magnesio (79.2 mg, 0.4 mmol) conduce a la formación de **40a₄**, que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 56%.

¹H RMN: δ 7.44 (dt, J = 4.1, 2.1 Hz, 2H), 7.27 (dt, J = 4.1, 1.7 Hz, 3H), 7.24 - 7.05 (m, 1H), 6.88 - 6.64 (m, 3H), 5.87 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.22 - 1.98 (m, 2H), 1.20 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 0.87 - 0.65 (m, 3H), 0.29 (d, J = 1.6 Hz, 6H). **¹³C RMN:** δ 162.5 (d, J = 245 Hz), 143.6, 141.12, 139.13, 138.85, 133.94, 129.74 (d, J = 8.4 Hz), 128.25 (d, J = 87.4 Hz), 127.6, 124.06 (d, J = 2.8 Hz), 115.25 (d, J = 21.1 Hz), 112.71 (d, J = 21.2 Hz), 34.49, 32.22, 23.36, 14.45, -2.64, **EMAR ESI⁺:** calculado para C₂₀H₂₆FSi (M+H)⁺: 313,1782, encontrado: 313,1788.

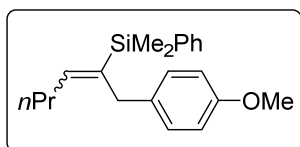
6.18.2. Sustitución alílica catalizada por cobre de los vinilsilanos correspondientes al protocolo de α -sililación



En un tubo Schlenk se introduce la propargil sulfona correspondiente (0.2 mmol, 1 equiv.) y se purga el tubo con vacío/Argón en presencia de la base. A continuación se añade tolueno seco (1 mL) y (NBu₄)H₂PO₄ (67.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente (alquinos terminales) o 50 °C (alquinos internos) durante una hora. En otro tubo Schlenk se introduce CuCl (2.0 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) y se purga con Argón. A continuación se adiciona tolueno seco (0.7 mL), una disolución de triciclohexil fosfina (20 % en tolueno, 50 μ L, 0.022 mmol, 11 mol %) y una disolución de NaOtBu (2M in THF) (12 μ L, 0.024 mmol, 12 mol %). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 min (proporciona una disolución verdosa). Pasado este tiempo, la disolución resultante se transfiere al primer Schlenk, y entonces se añade secuencialmente el borosilano (60 μ L, 0.22 mmol, 1.1 equiv., cambio de color de la disolución cambio a marrón oscuro) y metanol

(17 μL , 0.4 mmol, 2 equiv.) por medio de una aguja. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente (alquinos terminales) o 50 $^{\circ}\text{C}$ (alquinos internos) hasta la desaparición del producto de partida (observado por TLC). Entonces, sobre la mezcla de reacción se adiciona gota a gota el reactivo de Grignard correspondiente (0.4 mmol), y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h (salvo en el caso indicado). Después se añade una disolución saturada de NH_4Cl (3 mL) y CH_2Cl_2 (3 mL). La fase orgánica se lava varias veces con agua (3 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra a vacío hasta sequedad. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (el eluyente se indica en cada caso) para obtener el correspondiente producto sililado.

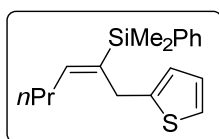
Dimetil(fenil)(1-(4-metoxifenil)-2-Hexen-2-il)silano (**41a₃**)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34a** (44.6 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μL , 0.22 mmol) y bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (84 mg, 0.4 mmol) conduce a la formación de **41a₃**, que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 65%, (*E/Z* = 50:50).

^1H RMN: δ 7.41 - 7.19 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 4.4, 1.9 Hz, 6H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.91 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.84 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.83 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.60 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.00 (s, 6H). **^{13}C RMN:** δ 158.71, 158.60, 147.64, 144.65, 138.50, 137.05, 134.95, 134.72, 134.15, 133.59, 130.78, 130.40, 129.58, 129.50, 128.48, 114.40, 56.16, 44.88, 35.33, 35.27, 32.00, 23.86, 23.58, 14.87, 14.64, 0.00, -1.61. **HRMS (ESI $^+$):** calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{OSi}$: 325,1982, encontrado: 325,1993.

(*E*)-Dimetil(fenil)(1-(tiofen-2-il)-2-hexen-2-il)silano (**41a₅**)

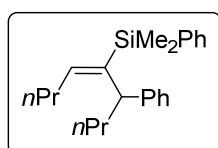


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34a** (44.6 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μL , 0.22 mmol) y bromuro de (2-tiofenil)magnesio (74,4 mg, 0.4 mmol) a -78 $^{\circ}\text{C}$, conduce al producto **41a₅** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 75%, (*E/Z* = 85:15).

¹H RMN: δ 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 5.3, 1.9 Hz, 3H), 7.07 - 6.91 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 3.4, 1.3 Hz, 1H), 5.91 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 2H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.17 (s, 6H). **¹³C RMN:** δ 144.49, 144.41, 138.60, 137.08, 134.01, 128.78, 127.61, 126.45, 124.40, 123.13, 31.06, 29.67, 22.56, 13.91, -2.72. **EMAR ESI⁺:** calculado para C₁₈H₂₄SSi (M)⁺: 300,1368, encontrado: 300,1362.

Isómero Z **¹H RMN:** δ 7.15 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 3.7, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 1H), 6.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.93 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.71 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

(*E*)-Dimetil(fenil)(6-fenilnon-4-en-5-il)silano (**41i**)

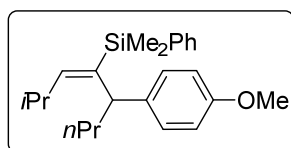


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34i** (53 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **41i** que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 63%, (*E/Z* = 64:36).

¹H RMN: δ 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 5H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.18 (dd, J = 7.6, 6.5 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 14.7, 7.5 Hz, 2H), 1.86 - 1.58 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.24 (s, 3H), 0.23 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 145.06, 143.63, 140.15, 139.38, 133.76, 128.64, 128.44, 127.84, 127.49, 125.65, 50.26, 38.19, 34.42, 22.96, 21.26, 14.15, 13.68, -0.55, -0.68. **HRMS (ESI⁺):** calculado para C₂₃H₃₃Si (M+H)⁺: 337,2346, encontrado: 337,2354.

Isómero Z **¹H RMN:** δ 5.90 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 0.08 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

(*E*)-Dimetil(fenil)(6-(4-metoxifenil)-2-metil-4-nonen-5-il)silano (**41i₃**)



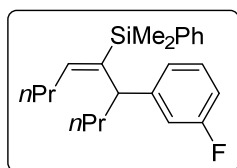
Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34i** (55.8 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de (4-metoxifenil)magnesio (84 mg, 0.4 mmol) conduce a la formación de **41i₃** que se

obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 65%, (*E/Z* = 82:18).

¹H RMN: δ 7.27 (dd, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.87 - 0.70 (m, 2H), 0.67 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 6H), 0.15 (s, 3H), 0.14 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 157.64, 142.38, 140.25, 137.17, 133.85, 129.53, 128.45, 127.50, 113.25, 55.22, 49.62, 41.07, 38.34, 29.12, 22.36, 21.31, 14.18, -0.49, -0.64. **HRMS (ESI⁺):** calculado para C₂₅H₃₇OSi: 381,2608, encontrado: 381,2616.

Isómero *Z* **¹H RMN:** δ 6.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (dt, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H).

(*E*)-(6-(3-Fluorofenil)non-4-en-5-il)dimetil(fenil)silano (**41j₄**)

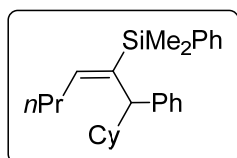


Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34j** (53 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y bromuro de 3-fluoro-fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **41j₄** que se obtiene como un aceite incoloro tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 65%, (*E/Z* = 69:31).

¹H RMN: δ 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.90 - 6.86 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.81 - 6.73 (m, 1H), 6.18 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 3.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.02 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.36 - 1.13 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.24 (s, 3H). **¹³C RMN:** δ 161.13, 147.99, 144.11, 139.78, 139.0, 133.7, 129.11 (d, *J* = 8.2 Hz), 128.57, 127.55, 124.31 (d, *J* = 2.6 Hz), 115.18 (d, *J* = 21.1 Hz), 112.47 (d, *J* = 21.2 Hz), 50.05, 38.02, 34.40, 22.94, 21.18, 14.09, 13.69, 0.58, -0.70. **HRMS (ESI⁺):** calculado para C₂₃H₃₂FSi (M+H)⁺: 355,2252, encontrado: 355,2259.

Isómero *Z* **¹H RMN:** δ 5.99 - 5.86 (m, 1H), 3.94 (dd, *J* = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

(*E*)-Dimetil(fenil)(1-ciclohexil-3-fenil-1-Hexen-2-il) silano (**41k**)



Siguiendo el procedimiento general la reacción de **34k** (61 mg, 0.2 mmol) con borosilano (60 μ L, 0.22 mmol) y

bromuro de fenilmagnesio (400 μ L, 0.4 mmol) conduce a la formación de **41k** que se obtiene como un aceite amarillo tras purificación por cromatografía en columna (ciclohexano). Rendimiento: 65%, (*E/Z* = 80:20).

^1H RMN: δ 7.40 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.31 (q, J = 4.0, 3.4 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.01 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.31 - 2.06 (m, 1H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.59 - 1.43 (m, 2H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.29 - 1.16 (m, 2H), 1.14 - 0.95 (m, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.48 - 0.35 (m, 1H), 0.26 (s, 3H), 0.25 (s, 3H). **^{13}C RMN:** δ 149.08, 145.20, 140.54, 136.94, 133.74, 128.76, 128.67, 128.41, 127.85, 127.41, 127.18, 125.68, 50.00, 41.21, 38.28, 32.94, 32.72, 25.96, 25.70, 25.65, 21.22, 14.19, -0.54, -0.66. **EMAR ESI⁺:** calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 377,2659, encontrado: 377,2666.

Isómero *Z* **^1H RMN:** 7.15 - 7.05 (m, 1H), 5.76 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 9.2, 6.0 Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.13 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

ANEXO I

PUBLICACIONES

Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. Palladium-Catalyzed Coupling of Arene C–H Bonds with Methyl- and Arylboron Reagents Assisted by the Removable 2-Pyridylsulfinyl Group.

Jose A. Romero-Revilla, Alfonso García-Rubia, Ramón Gómez Arrayás, M. Ángeles Fernández-Ibañez, Juan C. Carretero

J. Org. Chem. **2011**, 76, 9525–9530

2. Palladium-catalyzed N-(2-pyridyl)sulfonyl-directed C(sp³)–H γ -arylation of amino acid derivatives.

Nuria Rodríguez, Jose A. Romero-Revilla, M^a Ángeles Fernández-Ibañez, Juan C. Carretero

Chem. Sci. **2013**, 4, 175–179

3. Cu-Catalyzed Silylation of Alkynes: A Traceless 2-Pyridylsulfonyl Controller Allows Access to either Regioisomer on Demand.

Alfonso García-Rubia, Jose A. Romero-Revilla, Pablo Mauleón, Ramón Gómez-Arrayás, Juan C. Carretero

J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 6857–6865